

ANNEE 1975

N°

EFFETS
DU MALEATE DE PERHEXILINE
SUR L'ELECTROCARDIOGRAMME
(à propos de 57 observations)

*Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement*

Le 9 Avril 1975

par

Jean-Francois MIEL

Président du Jury : Monsieur le Professeur BERNASCONI

Juges : Monsieur le Professeur Agrégé LESBRE

Monsieur le Professeur Agrégé DUBREUIL

Monsieur le Docteur ROSEY



A MON PERE

Je lui dédie cette thèse.



A MARIE - FRANCOISE

A ANNE - SOPHIE

A MA MERE

A MES BEAUX - PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BERNASCONI

Professeur titulaire de Pathologie Interne

Médecin des Hôpitaux, Chef de Service

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Amiens

Croix de Guerre 1939-1945

Chevalier des Palmes Académiques

*Vous nous avez fait l'honneur
de nous confier le sujet de cette
thèse et d'en accepter la
présidence.*

*Nous sommes heureux d'avoir
bénéficié de votre enseignement
et tenons à vous exprimer
toute notre reconnaissance.*

A Monsieur le Professeur LESBRE

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur
de juger ce travail et de lui
accorder une attention critique
dont nous apprécions l'autorité.

Veuillez trouver ici l'expression
de notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DUBREUIL

Maître de Conférence Agrégé d'Hygiène et Santé Publique
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes honorés de votre
présence parmi nos juges.

Veuillez trouver ici le
témoignage de notre vive
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. ROSEY

Médecin

Chef de Service à l'Hôpital de Saint-Quentin

Votre présence nous honore.

Nous vous devons une part
précieuse dans notre formation
de médecin.

Nous vous remercions d'avoir
accepté de siéger dans ce jury
et nous vous prions de croire
en notre profond respect.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

et plus particulièrement ceux qui nous ont accueilli
dans leurs services :

Monsieur le Professeur BALEDENT

Monsieur le Professeur HARICHAUD

Monsieur le Professeur NACHIN

Monsieur le Professeur GALIBERT

Monsieur le Professeur QUICHAUD

A MADAME le Docteur BARDOUX-LAPOTRE

A Messieurs les Docteurs PENNEQUIN

DROUARD

ROSEY

MAGE

Médecins du Centre Hospitalier de Saint-Quentin

P L A N

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PHARMACOLOGIE</u>	
I - CHEZ L'ANIMAL	2
II - CHEZ L'HOMME	4
A - Pharmacocinétique	4
B - Modifications de l'hémodynamique et du , métabolisme cardiaque	5
C - Action sur les troubles du rythme cardiaque	5
D - Effets non circulatoires	6
<u>INTEGRATION DU PRODUIT DANS LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ANGINE DE POITRINE</u>	
I - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANGOR	7
II - CRITERES AUXQUELS DOIT REpondre UNE MEDICATION ANTIANGINEUSE AU LONG COURS	9
III - MODE D'ACTION DE LA PERHEXILINE	9
<u>OBSERVATIONS</u>	
I - LES MALADES	11
II - LES TYPES D'ANGINE DE POITRINE	11
III - E.C.G. AVANT TRAITEMENT	11
IV - MODALITES DE PRESCRIPTION	12
V - TOLERANCE CLINIQUE GENERALE	12
VI - RESULTATS CLINIQUES	13
VII - ETUDE DE L'E.C.G. SOUS TRAITEMENT	13
A - PARAMETRES ETUDIES	13
B - TABLEAU SYNOPTIQUE DES RESULTATS	14
C - ANALYSE DES RESULTATS	21
1) Le rythme cardiaque	21
a) Malades en rythme sinusal	21
- Rythme initial rapide	21
- Rythme initial entre 60 et 80 pulsations/mn	21
- Rythme initial lent	21

b) Malades en arythmie complète	21
- par fibrillation auriculaire	21
- alternance de flutter et de fibrillation auriculaire	22
c) Extrasystoles ventriculaires	22
2) Onde P	22
a) durée	22
b) amplitude	22
c) morphologie	22
3) Intervalle PR	23
4) Complexe QRS	23
5) Segment ST	23
6) Onde T	23
a) durée	23
b) amplitude	24
c) morphologie	24
7) Intervalle QT - QU	24
8) Onde U	25
D - SYNTHESE DES MODIFICATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES OBSERVEES	25
1) Action sur la fréquence cardiaque	25
2) Action sur la conduction auriculo-ventriculaire	25
3) Action sur la phase de repolarisation ventriculaire	26
E - DOCUMENTS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES	26

F - INTERPRETATION DES ANOMALIES OBSERVEES	47
G - ANOMALIES DU MEME TYPE PROVOQUEES PAR D'AUTRES DROGUES ET L'HYPOKALIEMIE	47
1) Quinidine	47
2) Disopyramide	48
3) Amiodarone	48
4) Hypokaliémie	48
H - COMMENTAIRES ET CONFRONTATIONS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE	49
1) Effet sur la fréquence	49
a) Chez les malades en rythme sinusal	49
b) Chez les malades en arythmie complète	49
2) Effet sur l'activité auriculaire	50
3) Action sur la conduction auriculo-ventriculaire	50
4) Action sur la conduction intra-ventriculaire	51
5) Action sur la phase de repolarisation ventri- culaire	51

<u>CONCLUSION</u>	52
-------------------	----

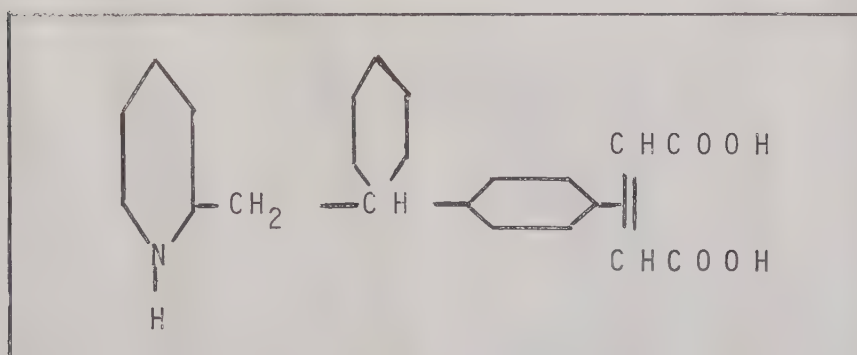
BIBLIOGRAPHIE

I - BIBLIOGRAPHIE GENERALE	I
II - BIBLIOGRAPHIE CITEE DANS NOTRE TRAVAIL	XIV

I N T R O D U C T I O N

Le maléate de perhexiline ou maléate de 2-(2,2 dicyclohexyl-éthyl) pipéridine, est une molécule originale qui ne s'apparente à aucune autre drogue antiangineuse actuellement utilisée et qui n'a pas en particulier de propriétés bêta-bloquantes.

Sa formule est la suivante :



Il a semblé, au début de son utilisation, que cette drogue ne déterminait pas de modifications de l'électrocardiogramme comme celles observées par exemple, sous traitement par Amiodarone; cependant, une expérience plus prolongée a permis aux expérimentateurs de faire état de perturbations des tracés. Celles-ci sont d'autant plus importantes à connaître que la surveillance de l'électrocardiogramme est un élément essentiel du traitement des coronariens.

Le but de notre étude est de faire le point de la question en tirant parti de 57 observations sélectionnées dans le service de Cardiologie du Professeur P. BERNASCONI au Centre Hospitalier Régional d'Amiens et dans celui du Docteur J. ROSEY à l'Hôpital de Saint-Quentin.

P H A R M A C O L O G I E

I - CHEZ L'ANIMAL

- 1) Abaissement de la résistance vasculaire coronarienne d'où augmentation du flux sanguin coronaire.
- 2) Abaissement des résistances vasculaires périphériques avec augmentation du débit fémoral.
- 3) Blocage des spasmes vasculaires coronariens engendrés par la pitressine.
- 4) Protection du myocarde contre la nécrose provoquée par l'isoprotérénol.
- 5) Augmentation des apports en oxygène et du pourcentage d'extraction myocardique en même temps que de légers effets chronotrope et inotrope négatifs en réduisent la consommation.
- 6) Augmentation de l'élimination du gaz carbonique.
- 7) Diminution du travail du ventricule gauche avec amélioration de l'efficacité ventriculaire (contrairement aux bêta-bloquants, la perhexiline n'a pas d'effet dépresseur sur le fonctionnement ventriculaire gauche).
- 8) Abaissement des pressions veineuses. Pas d'influence sur la pression artérielle.
- 9) Selon les travaux de MATSUO S. (87), l'administration de perhexiline est suivie d'un ralentissement de la fréquence cardiaque chez le chien anesthésié, le coeur isolé de rat et de lapin. Cette action n'est pas modifiée par une vagotomie préalable, ni par l'injection préalable d'atropine ou de sotalol chez le chien. On confirme, au moyen de microélectrodes, une action locale sur le muscle auriculaire du rat et sur le noeud sino-auriculaire du lapin. On constate une prolongation des temps de dépolarisation et de repolarisation, permettant de penser que ce produit peut être utile dans les cas où l'insuffisance coronarienne se complique d'une excitabilité accrue du muscle auriculaire.

10) Au cours des crises angineuses expérimentales, le maléate de perhexiline minimise les perturbations métaboliques des cellules myocardiques.

- a) La perhexiline freine la fuite du potassium et ceci est important dans la protection contre certains troubles du rythme.
- b) Le métabolisme des lipides est aussi profondément modifié car la perhexiline permet la réutilisation par la fibre myocardique des acides gras libres qui entrent à nouveau dans le métabolisme du myocarde.
- c) Le muscle cardiaque consomme du lactate, contrairement au muscle squelettique qui en produit de façon anormale. Au début de la crise angineuse expérimentale, on note une inversion du métabolisme lactique et une production de lactate. Secondairement, un équilibre se produit et on observe au contraire une augmentation de la consommation de lactate.

11) D'après les travaux de TEN EICK (119), la perhexiline réduit l'automatisme des rythmeurs masqués du ventricule chez le chien mais pas ceux de l'oreillette chez le lapin. D'autre part, la conductivité des fibres spécialisées dans la conduction de l'excitation est diminuée dans le ventricule, mais pas dans l'oreillette sauf à très haute concentration. On se base sur ces résultats pour estimer que la perhexiline devrait être efficace chez l'homme dans les troubles de la fréquence et du rythme cardiaque d'origine ventriculaire, en particulier si la cause sous-jacente s'accompagne d'une accélération de l'automatisme du système de His-Purkinje. On peut également présumer de l'inefficacité du produit dans les dysrythmies d'origine auriculaire. Les études d'efficacité de la perhexiline chez l'homme montrent la validité de ces prévisions et indiquent clairement l'importance de l'automatisme comme mécanisme sous-jacent aux troubles du rythme et l'importance de la suppression de l'automatisme comme principal mode d'action des anti-arythmiques.

II - CHEZ L'HOMME

A - Pharmacocinétique :

1) Absorption :

Elle est rapide per os. Après l'administration d'une prise unique de 100 mg de perhexiline marquée par le carbone 14, les taux sanguins passent par un pic maximum entre 12 et 24 heures. Auparavant, le sujet avait reçu 200 mg par jour durant 14 jours, pour le placer dans les mêmes conditions qu'un malade traité.

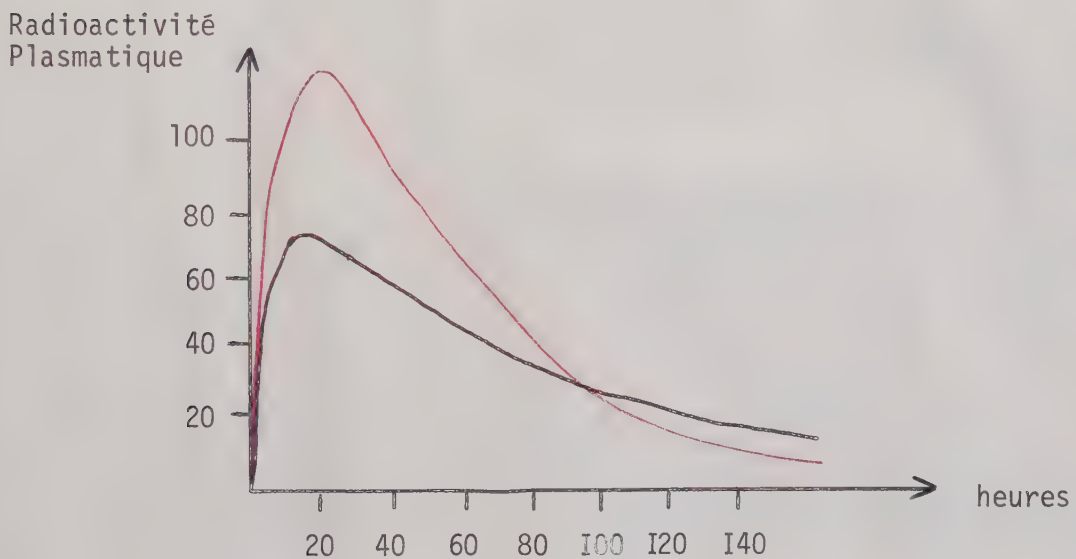


Figure 1 : Selon WRIGHT et Coll. (123)

2) Métabolisme :

Le maléate de perhexiline est métabolisé dans le foie et on en trouve une partie sous forme de dérivés glucurono-conjugués.

D'autre part, il existe un cycle entéro-hépatique qui prolonge la permanence du produit dans l'organisme.

3) Élimination :

Elle se fait en parties égales par les fèces et la voie urinaire.

Dans les urines, on ne retrouve que des métabolites hydroxylés (N.Méthyl.perhexiline, perhexiline monohydroxylée, dihydro perhexiline).

L'élimination d'une dose unique de perhexiline est lente. Les mesures cumulatives de la radio-activité éliminée ont montré qu'un délai d'au moins quatorze jours était le plus souvent nécessaire.

B - Modifications de l'hémodynamique et du métabolisme cardiaque

1) Au repos :

- Pas de modification de la fréquence cardiaque.
- Pas de modification de la pression artérielle.
- Pas de modification de la pression de remplissage du ventricule gauche.
- Augmentation de l'index cardiaque et du volume systolique.

2) En situation d'effort :

- Tachycardie d'effort réduite sous maléate de perhexiline.
- Augmentation du volume d'éjection systolique pour une pression diastolique moindre.

3) Aussi bien au repos qu'à l'effort, on note une élévation des taux d'extraction de l'oxygène et des lactates.

C - Action sur les troubles du rythme cardiaque

Selon les travaux de DRAKE (38), SUKERMAN (118) et KARPMAN (69), les expériences réalisées in vitro sont confirmées par la clinique et leurs études semblent montrer que la perhexiline possède une action anti-arythmique, surtout à l'étage ventriculaire.

D - Effets non circulatoires.

1) Diminution de la résistance bronchique avec discrète augmentation de la capacité respiratoire.

2) Augmentation de la diurèse sans modification des électrolytes sanguins.

3) Pas de retentissement sur l'équilibre hydro carboné.

4) Effets secondaires, tolérance clinique et biologique.

a) troubles neurologiques :

- . l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré est représenté par les sensations ébrieuses.
- . tremblements des extrémités.
- . nystagmus, acouphènes, ataxie.

b) troubles digestifs :

- . le plus souvent nausées, rarement vomissements; parfois gastralgies.

c) autres :

amaigrissement de plusieurs kilogrammes, bouffées vaso-motrices de la face, photo-sensibilité, sécheresse de la bouche, troubles de la libido, chute des cheveux, augmentation des transaminases SGPT et SGOT, phosphatases alcalines et lacto-deshydrogénase,...

INTEGRATION DU PRODUIT DANS LES MECANISMES
PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ANGINE DE POITRINE.

Ainsi que l'ont souligné COHN et GORLIN (27), les bases physiopathologiques de l'angine de poitrine ne sont devenues évidentes qu'à la suite de nombreuses études hémodynamiques effectuées chez l'angineux durant la dernière décennie, investigations complexes qui n'ont elles-mêmes pu être réalisées que par l'emploi de méthodes d'exploration cardiovasculaire de plus en plus sophistiquées.

I - PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANGOR

Quand on fait la synthèse des déviations physiologiques qui caractérisent le système cardiovasculaire de l'angineux, on constate que leur ensemble comporte quatre volets :

- 1) Le myocarde de l'angineux consomme trop d'oxygène au moment de la crise par rapport au myocarde du sujet normal. C'est ce qu'ont démontré en particulier MESSER et NEIL (90) sur des patients athéroscléreux coronariens chez lesquels une crise d'angor est déclenchée par l'exercice physique. En effet, la consommation en oxygène du coeur s'élève de 6,2 ml/mn/100g à 8,9 ml/mn/100g.
- 2) L'irrigation sanguine du myocarde est réduite chez l'angineux par rapport au sujet normal. L'athéroscléreux coronarien utilise plusieurs moyens pour faire face au surcroît excessif de consommation en oxygène par son myocarde.

D'abord, l'irrigation sanguine coronarienne s'accroît mais cette augmentation reste largement déficitaire par rapport aux besoins. Ce défaut relatif d'adaptation de l'irrigation myocardique peut être attribué à la forte diminution de la réserve de dilatation coronaire qui caractérise l'angineux. Que cette première réponse soit insuffisante est prouvé par la mise en jeu d'un deuxième mécanisme : l'augmentation de l'extraction d'oxygène du sang artériel comme en témoigne une diminution de 20 % de la teneur en oxygène du sang veineux

coronaire, phénomène qu'on ne rencontre jamais dans le cas d'un myocarde normal. Même cette double adaptation ne satisfait pas l'augmentation exagérée des besoins en oxygène car le myocarde de l'angineux fabrique à ce moment du lactate que l'on retrouve dans le sang veineux coronaire, ce qui indique que le myocarde de l'angineux en crise, ne dispose pas d'oxygène en quantité suffisante et qu'il travaille dans des conditions d'hypoxie relative.

- 3) La crise d'angor est déclenchée dans plus de 95 % des cas par une stimulation globale du système sympathique.

La perception de la douleur est précédée d'une accélération nette de la fréquence cardiaque et d'une hausse importante de la pression artérielle systolique et diastolique.

Cette élévation de la postcharge et de la fréquence cardiaque entraîne un accroissement de l'activité mécanique du coeur (et une augmentation correspondante des besoins en oxygène du myocarde) qui est, chose communément admise à l'heure actuelle, le facteur déclenchant de la crise angineuse.

- 4) La performance cardiaque est déprimée aussi bien durant la crise qu'au repos.

Plusieurs aspects de cette insuffisance ont été décrits. En particulier, GRABER et collaborateurs (56), en accélérant progressivement la fréquence cardiaque par pacing auriculaire chez l'athéroscléreux coronarien, ont montré que l'augmentation progressive (parallèle à la tachycardie) de la contractilité myocardique est brutalement interrompue au moment où l'ischémie myocardique détermine la crise angineuse, par une réduction de contractilité alors que cette augmentation continue à croître chez le sujet sain.

Cette anomalie traduit une déficience de la fonction ventriculaire.

II - CRITERES AUXQUELS DOIT REpondre UNE MEDICATION ANTIANGINEUSE AU LONG COURS.

Compte tenu des données cliniques précitées, il paraît logique d'exiger de ces médicaments qu'elles soient capables de rectifier toutes les déviations fonctionnelles hémodynamiques caractéristiques du syndrome angineux.

D'après CHARLIER R. (22), elles devraient donc posséder quatre propriétés :

- 1) Réduire la consommation d'oxygène du myocarde par des mécanismes physiologiques. Etant donné que la fréquence cardiaque et, dans une certaine mesure, la pression artérielle, sont des facteurs déterminants majeurs des besoins en oxygène du myocarde, il est hautement désirable qu'elles diminuent la fréquence cardiaque et, si possible, la pression artérielle.
- 2) Accroître l'apport en oxygène au muscle cardiaque, c'est-à-dire augmenter le débit sanguin myocardique.
- 3) Inhiber les manifestations cardio-vasculaires d'une activation du système adrénergique c'est-à-dire s'opposer, au moins partiellement, à la tachycardie et à l'hypertension artérielle provoquées par la stimulation du système nerveux sympathique.
- 4) Ne pas déprimer davantage la performance du muscle cardiaque, entendue dans son sens hémodynamique (débit cardiaque) et même la stimuler dans une certaine mesure.

III - MODE D'ACTION DE LA PERHEXILINE

Pour CHARLIER R. (22), le maléate de perhexiline remplit trois des quatre conditions souhaitées pour une drogue antiangineuse car elle accroît l'apport en oxygène au muscle cardiaque tout en réduisant ses besoins (CH0)(26) du fait qu'elle diminue la fréquence cardiaque et la pression artérielle (MATSUO) (87).

En outre, elle ne paraît pas déprimer la performance cardiaque.

Elle est toutefois dénuée d'effet antagoniste vis-à-vis des réactions adrénérgiques.

Cette dernière affirmation n'est pas admise par tous les auteurs. En effet, PEPINE et coll. (96, 97, 98, 99, 100, 101) ont noté sous maléate de perhexiline, une diminution du pourcentage d'accélération du rythme cardiaque à l'effort. De même, pour BOURDARIAS (14), les rares études hémodynamiques dont on dispose actuellement, tendent à montrer que l'amélioration de la tolérance à l'effort s'accompagne d'une diminution de la tachycardie et d'un déplacement vers la gauche de la courbe de fonction ventriculaire gauche.

L'effet bradycardisant est donc analogue à celui du blocage bêta adrénérgique, mais il ne s'accompagne d'aucun effet dépresseur myocardique; l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche est proche de celle que provoque la trinitrine, mais sans qu'intervienne un mécanisme d'hypotension artérielle.

L'ensemble des effets du maléate de perhexiline serait donc proche de celui qui est induit par l'association bêta-bloquant-trinitrine selon PEPINE (98).

OBSERVATIONS

I - LES MALADES

1) Cette étude a porté sur CINQUANTE SEPT MALADES dont 20 ont été suivis en ambulatoire et 37 hospitalisés dans le service de Cardiologie du Professeur P. BERNASCONI au Centre Hospitalier Régional d'Amiens et dans celui du Docteur J. ROSEY à l'Hôpital de Saint-Quentin.

2) Sexe :

Parmi ces 57 malades, on compte :

- 24 femmes
- 33 hommes

3) Age moyen :

- 65 ans pour les femmes (avec un maximum de 81 ans et un minimum de 48 ans).
- 61 ans pour les hommes (avec un maximum de 80 ans et un minimum de 31 ans).

II - LES TYPES D'ANGINE DE POITRINE

Dans notre travail, les malades étaient atteints d'un angor d'effort plus ou moins invalidant mais, dans un certain nombre de cas, des crises spontanées étaient associées et même des états de mal angineux.

La répartition est la suivante :

- état de mal angineux : 2 malades
- angor spontané : 9 malades dont 6 porteurs de séquelles d'infarctus.
- angor d'effort pur : 46 cas dont 25 chez des malades ayant des séquelles d'infarctus

III - ELECTROCARDIOGRAMME AVANT LE TRAITEMENT

- 1) E.C.G. normal : 5 cas

2) E.C.G. anormal : 52 cas

- . séquelles d'infarctus : 31 cas
- . ischémie sous-épicardique : 5 cas
- . ischémie lésion sous-endocardique : 4 cas
- . ischémie sous-endocardique : 11 cas
- . autres anomalies :
 - tachyarythmie par fibrillation auriculaire : 5 cas
 - flutter auriculaire : 1 cas

Des extrasystoles, des allongements modérés de l'espace PR, des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche étaient parfois associés aux signes ischémiques ou aux séquelles d'infarctus.

IV - MODALITES DE PRESCRIPTION

1) Posologie et voie d'administration :

Le maléate de perhexiline a été administré par voie orale sous forme de comprimés sécables dosés à 200 mg, à une posologie variant de un demi comprimé deux à trois fois par jour le plus souvent à un maximum de deux comprimés matin et soir dans l'observation n° 56.

2) Durée du traitement :

Elle a été variable : de 5 jours pour le minimum, à 2 ans pour le maximum (avec des interruptions).

V - TOLERANCE CLINIQUE GENERALE

Quoique cela ne soit pas l'objet de notre travail, nous avons noté, avec la posologie utilisée, les effets secondaires suivants :

- 6 malades ont accusé des troubles de l'équilibre avec une impression d'ébriété.
- Une deuxième manifestation fonctionnelle qui nous est apparue est un tremblement que nous avons noté dans 6 observations. Très net dans 2 cas, il a régressé très rapidement dès l'arrêt du traitement.

- Des troubles digestifs ont été notés chez 5 malades : nausées avec quelquefois vomissements (4 cas), gastralgies (1 cas).

VI - RESULTATS CLINIQUES

- L'efficacité nous est apparue indiscutable.
- Elle a d'abord été remarquable dans les deux états de mal angineux étudiés.
- Chez les malades atteints d'angor spontané, cinq résultats ont été très favorables, trois autres positifs, mais moins nets et il y eut un échec.
- Au cours de l'angor d'effort, nous avons, sur 46 malades, noté 15 très bons résultats, 25 bons résultats et 6 échecs.

VII - ETUDE DE L'ELECTROCARDIOGRAMME SOUS TRAITEMENT

A - Paramètres étudiés :

- 1) Le rythme
- 2) La fréquence
- 3) L'onde P qui correspond à la dépolarisation des oreillettes. On mesure la durée, l'amplitude et on étudie la morphologie.
- 4) L'intervalle auriculo-ventriculaire ou espace PR est le temps de conduction auriculo-ventriculaire; il varie selon la fréquence cardiaque, de 0,12 à 0,20 s. et correspond au segment compris entre le début de l'activation auriculaire et le début de l'activation ventriculaire.
- 5) Le complexe QRS correspond à la dépolarisation des ventricules dont la durée est de 0,08 s. environ.

- 6) L'onde T est la déflexion de repolarisation. On mesure la durée, l'amplitude et on étudie la morphologie.
- 7) Le segment ST dure de la fin de S au commencement de T et correspond à l'état de dépolarisation complète des ventricules.
- 8) L'onde U succède à l'onde T et serait en rapport avec le retour des ions potassium à l'intérieur de la cellule, pendant la diastole. Elle correspond à la phase dite "supernormale" de l'excitabilité ventriculaire.
- 9) L'intervalle QT ou QU correspond à la durée totale de l'activation ventriculaire. Elle se mesure du début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T ou U et sa durée varie selon la fréquence cardiaque (QT corrigé).

B - Tableau synoptique des résultats

(Pages 15, 16, 17, 18, 19, 20)

N°	Age	Sexe	Type d'angor	E.C.G.	Posologie quotidien. cp à 200mg	TT associé	durée du tt	kalie- mie mEq/l	fréquence cardiaque /mn	rythme car- diaque	durée (s)	ampl. (mv)	PR (s)	QRS (s)	durée (s)	ampl. (m.v)	Morph.	ONDE U	QT (s)	QTc (s)
1	79	F	effort post- infarc.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Irrigor	13j	4	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,04	0,16 0,18	0,08 0,08	0,16 0,20	0,04 0,04		NON NON	0,36 0,36	0,39 0,41
2	58	M	effort post- infarc.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Persan- tine	46j	4,2	avt après	Sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,04	0,20 0,20	0,08 0,08	0,12 0,16	0,06 0,04		NON V5	0,36 0,36	0,39 0,36
3	69	M	effort spont. post- infarc	Séquel- les d'inf.	I x 2	Irrigor	10j	4	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,04	0,16 0,18	0,06 0,06	0,12 0,16	0,08 0,08		NON V5	0,40 0,40	0,39 0,39
4	72	F	effort post- infarc.	séquel- les d'inf.	I x 2	dérivés Nitrés	9 mois	4,3	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,06	0,14 0,16	0,08 0,08	0,12 0,24	0,08 0,04		NON NON	0,40 0,44	0,36 0,36
5	68	M	effort	normal	I/2 x 2	Irrigor	8 mois	3,9	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,04	0,16 0,18	0,08 0,06	0,12 0,08	0,04 0,06		V2,3 NON	0,44 0,36	0,35 0,36
6	74	F	effort post- infarc.	séquel- les d'inf.	I x 2	Dérivés Nitrés	25j	4,3	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,04	0,16 0,16	0,08 0,08	0,10 0,08	0,04 0,04		NON NON	0,40 0,40	0,35 0,37
7	60	M	effort post- infarc.	séquel- les d'inf.	I x 2	Dérivés Nitrés	4 mois I/2	4	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,04 0,04	0,16 0,16	0,08 0,08	0,12 0,12	0,04 0,04		NON NON	0,40 0,38	0,36 0,33
8	69	M	effort	isch. lésion s/ endoc.	I x 2 puis I/2 x 2	Dérivés Nitrés	9 mois	3,9	avt après	sinusal idem	0,08 0,08	0,06 0,06	0,20 0,16	0,08 0,08	0,20 0,16	0,12 0,12		V2V3 V3V4	0,36 0,36	0,36 0,35
9	46	M	effort post- infarc.	séquel- les d'inf.	I/2 x 3	Dérivés Nitrés	7 mois	4,3	avt après	sinusal idem	0,08 0,10	0,08 0,08	0,20 0,20	0,08 0,08	0,16 0,16	0,14 0,14		V3; 4,5	0,40 0,40	0,37 0,37

I0	54	M	effort post-inf.	séquel-les d'inf.	I/2 x 2	Persan-tine	5 se-maines	4	avt	56	sinusal	0,08	0,04	0,16	0,06	0,16	0,08		NON	0,40	0,40
									après	58	idem	0,08	0,02	0,16	0,06	0,20	0,08		V2V3 V4V5	0,40	0,39
I1	42	M	effort post-inf.	séquel-les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	6 mois	4,6	avt.	62	sinusal	0,08	0,06	0,18	0,06	0,12	0,08		NON	0,36	0,38
									après	70	idem	0,08	0,06	0,18	0,06	0,16	0,08		NON	0,38	0,37
I2	46	M	Effort	Isch.s/épïc.	Ix2 puis I/2 x 2	Dérivés Nitrés	7 mois	3,9	avt	58	sinusal	0,12	0,06	0,16	0,08	0,12	0,12		NON	0,40	0,39
									après	52	idem	0,10	0,04	0,20	0,08	0,16	0,04	ombili-cation	V 3	0,40	0,41
I3	66	M	Effort post-inf.	séquel-les d'inf.	I/2 x 2	Persan-tine	8 mois	3,8	avt	90	sinusal	0,08	0,06	0,16	0,08	0,12	0,04		NON	0,36	0,33
									après	70	idem	0,12	0,06	0,20	0,08	0,16	0,04		NON	0,40	0,37
I4	51	F	Effort	Isch.s/endoc.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	7 mois	3,9	avt	80	sinusal	0,08	0,06	0,14	0,08	0,14	0,06		NON	0,36	0,35
									après	80	idem	0,08	0,08	0,14	0,08	0,16	0,04	double bosse	V3V4 V5V6	0,40	0,35
I5	55	M	Effort spont. post-inf.	séquel-les d'inf.	I/2 x 2	Digoxine	8j	4	avt	100	sinusal	0,08	0,06	0,16	0,08	0,16	0,20		NON	0,32	0,31
									après	80	idem	0,08	0,04	0,16	0,08	0,20	0,08		V1V2 V3	0,40	0,35
I6	65	M	Effort	Isch.lésion s/endoc.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	I mois	3,8	avt	80	sinusal	0,12	0,06	0,14	0,08	0,16	0,12		NON	0,44	0,35
									après	80	idem	0,10	0,04	0,14	0,08	0,20	0,12		V2V3	0,48	0,35
I7	66	F	Effort	normal	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	20j	4,2	avt	90	sinusal	0,08	0,04	0,12	0,08	0,16	0,04		NON	0,36	0,33
									après	80	Idem	0,08	0,04	0,12	0,08	0,14	0,06		NON	0,40	0,35
I8	64	F	Spon-tané	Isch.s/endoc.	I/2 x 2	Eral-dine	34j	4	avt	80	sinusal	0,08	0,04	0,20	0,08	0,20	0,10		V3	0,40	0,35
									après	70	Idem	0,08	0,04	0,20	0,08	0,20	0,12		V4V5 V6	0,44	0,37
I9	81	F	Effort post-inf.	Séquel-les d'inf.	I/2 x 2	Lon-gacor	I mois	3,6	avt	80	B.A.V.	0,08	0,04	0,24	0,12	0,20	0,04		NON	0,44	0,35
									après	70	B.A.V.	0,08	0,04	0,24	0,12	0,12	0,04		V1,V2 V3	0,48	0,37

20	69	F	Spon- tané post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	I mois	3,8	avt.	60	sinusal	0,08	0,04	0,16	0,08	0,12	0,04		NON	0,40	0,39
									après	60	Idem	0,10	0,06	0,16	0,08	0,20	0,04		NON	0,48	0,39
21	79	F	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	15 j.	3,6	avt.	80	Sinusal	0,08	0,08	0,12	0,08	0,12	0,12		V3,V4	0,32	0,35
									après	70	Idem	0,08	0,06	0,14	0,08	0,16	0,06		V1,V2 V3,V4	0,40	0,37
22	51	F	Spon- tané	Isch. lésion s/ endoc.	I/2 x 2	Vas- coril	3 sem.	3,8	avt	80	Sinusal	0,08	0,04	0,14	0,08	0,12	0,06		NON	0,36	0,35
									après	75	Idem	0,08	0,02	0,14	0,08	0,20	0,08		V4,V5	0,44	0,36
23	61	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 3	Digo- xine	4 sem.	4	avt	95	Sinusal	0,08	0,06	0,16	0,12	0,16	0,04		NON	0,32	0,32
									après	75	Idem	0,08	0,04	0,16	0,12	0,16	0,04		NON	0,40	0,36
24	54	M	Spon- tané post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 3	Digo- xine	9 mois	3,8	avt	75	Arythm. complète	-	-	-	0,10	0,16	0,06		NON	0,36	0,36
									après	60	Idem	-	-	-	0,10	0,12	0,04		NON	0,40	0,39
25	69	F	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Persan- tine	4 mois	4	avt	80	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,08	0,24	0,12		NON	0,40	0,35
									après	80	Idem	0,10	0,06	0,16	0,08	0,24	0,12		NON	0,46	0,35
26	73	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Persan- tine	15 j.	3,9	avt	60	Sinusal	0,12	0,04	0,12	0,08	0,16	0,04		NON	0,42	0,39
									après	60	Idem	0,08	0,04	0,12	0,08	0,20	0,04		V2,V3	0,44	0,39
27	73	F	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Digo- xine	6 mois	4	avt	80	Sinusal	0,12	0,04	0,20	0,08	0,12	0,04		NON	0,40	0,35
									après	80	Idem	0,10	0,06	0,18	0,06	0,16	0,06		NON	0,40	0,35
28	40	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Persan- tine	2 mois	3,8	avt	70	Sinusal	0,06	0,04	0,12	0,08	0,16	0,08		NON	0,40	0,37
									après	70	Idem	0,08	0,04	0,12	0,08	0,24	0,12		V1,V2 V3,V4	0,40	0,37
29	51	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2 puis I/2 x 3	Digo- xine	20J.	3,9	avt	90	Sinusal	0,12	0,04	0,14	0,08	0,16	0,12		NON	0,36	0,33
									après	70	Idem	0,12	0,04	0,16	0,08	0,16	0,06		NON	0,40	0,37

30	79	F	Spon- tané post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Digo- xine	10 j	3,8	avt	I30	Arythm. compl.	-	-	0,08	0,12	0,06	NON	0,36	0,27
									après	65	idem	-	-	0,08	0,32	0,04	NON	0,64	0,38
31	72	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	15 j	4,1	avt	80	Sinusal	0,08	0,04	0,08	0,12	0,04	NON	0,36	0,35
									après	60	Idem	0,10	0,04	0,06	0,20	0,04	NON	0,46	0,39
32	71	M	Etat de mal	Isch. s/ endoc.	I/2 x 3	Digo- xine	15 j	4,4	avt	80	Arythm. compl.	-	-	0,14	0,20	0,08	NON	0,40	0,35
									après	70	Idem	-	-	0,14	0,28	0,10	NON	0,44	0,37
33	70	F	Effort	Isch. sous épïc.	1 x 2 puis I/2 x 2	Vasco- ril	7 mois	3,8	avt	60	Sinusal	0,08	0,04	0,14	0,24	0,04	NON	0,44	0,39
									après	60	Idem	0,08	0,04	0,14	0,20	0,04	D2	0,44	0,39
34	46	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I x 2	Dérivés Nitrés	3 mois	4,6	Avt	60	Sinusal	0,10	0,06	0,10	0,24	0,08	NON	0,38	0,39
									après	55	Idem	0,08	0,04	0,10	0,28	0,08	NON	0,40	0,40
35	79	F	Effort	Normal	I/2 x 2	Per- san- tine	1 mois	3,9	avt	80	Sinusal	0,10	0,06	0,16	0,20	0,06	NON	0,30	0,35
									après	65	Idem	0,08	0,04	0,16	0,24	0,04	NON	0,44	0,38
36	57	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I x 2	Dérivés Nitrés	1 mois I/2	3,8	avt	80	Sinusal	0,08	0,04	0,18	0,16	0,06	NON	0,36	0,35
									après	80	Idem	0,08	0,06	0,18	0,20	0,04	NON	0,40	0,35
37	70	M	Effort	Isch. s/ endoc.	I x 2	Irrigor	7 mois	4,6	avt	80	B.A.V.	0,08	0,04	0,24	0,20	0,06	NON	0,36	0,35
									après	70	B.A.V.	0,08	0,04	0,24	0,24	0,06	NON	0,46	0,37
38	54	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	3 mois	4,2	avt	60	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,20	0,12	NON	0,44	0,39
									après	60	Idem	0,08	0,04	0,16	0,24	0,08	V1,2 3,4,5	0,48	0,39
39	48	F	Spon- tané	Isch. s/ endoc.	I/2 x 2	Atarax Dérivés Nitrés	10 j	3,9	avt	140	Sinusal	0,10	0,06	0,12	0,12	0,08	NON	0,28	0,26
									après	80	Idem	0,12	0,04	0,16	0,16	0,08	D2,V3 V4,V5	0,40	0,35

40	66	M	Effort	Isch. s/ endoc.	I/2 x 2	Digitali- que	5 mois	4,6	avt. après	80	Flutt.4/1	-	-	0,04	0,08	-	0,14	0,10	0,26	0,12	double bosse	-	-	0,48	-	0,40
41	59	M	Effort	Normal	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	15 j	3,8	avt. après	80	Sinusal	0,12	0,04	0,18	0,08	0,16	0,04	0,36	0,35	0,37	V2,3	0,36	0,36	0,35	0,35	
42	31	M	Effort	Isch. s/ épïc.	I/2 x 2	Eral- dine	10 j	4	avt. après	65	Sinusal	0,08	0,04	0,18	0,08	0,16	0,12	0,40	0,38	0,39	V2,3 4,5	0,40	0,40	0,38	0,37	
43	72	F	Spon- tané	Isch. sous endoc.	I x 2 puis I/2 x 2	Dérivés Nitrés	13 j	3,8	avt. après	80	Sinusal	0,12	0,08	0,12	0,06	0,16	0,12	0,40	0,35	0,39	V3	0,40	0,44	0,39	0,39	
44	65	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	7 j	4,3	avt. après	60	Sinusal	0,08	0,04	0,20	0,08	0,12	0,06	0,40	0,39	0,39	V2,3	0,40	0,40	0,39	0,39	
45	57	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Irrigor	8 mois	4,1	avt. après	70	Sinusal	0,10	0,06	0,16	0,08	0,12	0,04	0,36	0,37	0,37	V2,3	0,36	0,40	0,37	0,37	
46	54	M	Effort	Isch. sous épïc.	I/2 x 2	Eral- dine	8 j	4,3	avt. après	100	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,06	0,12	0,06	0,32	0,31	0,31	NON	0,32	0,36	0,35	0,35	
47	81	F	Effort	Normal	I/2 x 2	Vas- coril	3 se- maines	4,2	avt. après	65	Sinusal	0,12	0,04	0,18	0,12	0,16	0,02	0,40	0,38	0,38	V2	0,40	0,44	0,40	0,40	
48	80	F	Effort	Isch. sous endoc.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	15 j	3,9	avt. après	80	Idem	0,12	0,04	0,16	0,10	0,12	0,04	0,32	0,35	0,35	V2,3	0,32	0,44	0,40	0,40	
49	76	F	Effort	Isch. sous endoc.	I/2 x 2	Digo- xine	15 j	4,2	avt. après	90	Aryth. compl.	-	-	-	0,08	0,16	0,06	0,36	0,33	0,33	V2,3 4,5	0,44	0,36	0,33	0,33	

50	80	M	spon- tané post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Dérivés Nitrés	3 sem. 4, I	avt	80	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,08	0,20	0,12	NON	0,32	0,35
								après	80	Idem	0,08	0,04	0,16	0,08	0,24	0,08	NON	0,36	0,35
51	72	F	Effort	Isch. lésion s/épïc.	I x 3 puis I x 2	Corda- rone associé au début	2 ans en discon- tinu	avt	70	Sinusal	0,08	0,08	0,16	0,06	0,20	0,12	NON	0,36	0,37
								après	70	Idem	0,08	0,08	0,16	0,06	0,24	0,10 "double bosse"	V3	0,44	0,37
52	52	M	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2 puis I x 2	Dérivés Nitrés	4 mois	avt	66	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,06	0,12	0,06	NON	0,32	0,37
							3, 9	après	68	Idem	0,08	0,04	0,18	0,06	0,16	0,06	V1 2,3	0,40	0,37
53	53	F	Effort	Isch. s/ endoc.	I x 2 puis I/2 x 2	Dérivés Nitrés	5 mois	avt	52	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,08	0,12	0,06	NON	0,44	0,41
							3, 8	après	70	Idem	0,08	0,04	0,16	0,08	0,16	0,06 "ombli- cation"	V1	0,40	0,37
54	65	F	Effort post- inf.	Isch. s/ épïc.	I x 2	Dérivés Nitrés	3 sem. 4, I	avt.	80	Sinusal	0,08	0,04	0,16	0,08	0,12	0,08	NON	0,36	0,35
								après	75	Idem	0,08	0,04	0,16	0,08	0,16	0,04	V2,3	0,40	0,36
55	60	M	Effort	Normal	I/2 x 2	Irrigor	I mois I/2	avt	75	Sinusal	0,12	0,08	0,16	0,04	0,12	0,12	NON	0,32	0,36
							4	après	72	Idem	0,12	0,06	0,16	0,04	0,16	0,06	NON	0,36	0,36
56	61	F	Effort Etat de mal	Isch. s/ endoc.	Ix3 puis 2x2 puis I x 2	Dérivés Nitrés	2 mois	avt	70	Sinusal	0,12	0,08	0,16	0,06	0,20	0,12	NON	0,40	0,37
							4, 5	après	90	Idem	0,08	0,06	0,16	0,06	0,24	0,08	V1,2 3,4	0,38	0,33
57	69	F	Effort post- inf.	Séquel- les d'inf.	I/2 x 2	Digo- xine	I mois 4, 2	avt	I30	Arythmie Comp Ète	-	-	-	0,08	0,16	0,08	NON	0,32	0,27
								après	80	Sinusal	0,04	0,02	0,14	0,08	0,12	0,06	NON	0,40	0,35

LEGENDE : TT : Traitement
Ampl. : Amplitude
Morph. : Morphologie
QTc : QT corrigé
Avt : Avant

Inf. : Infarctus
Isch. lésion s/ endoc. : Ischémie lésion sous-endocardique
Sem. : Semaine
Isch. s/ épïc. : Ischémie sous-épïcardique
B.A.V. : bloc auriculo-ventriculaire

C - ANALYSE DES RESULTATS

1) Le rythme cardiaque :

a) Malades en rythme sinusal

, Rythme initial rapide : $\geq$ 80/mn

- 19 de nos malades avaient un rythme sinusal initial rapide compris entre 80 et 120 pulsations/mn,
- Le rythme initial a été ralenti entre 60 et 80 pulsations/mn chez tous ces malades, mais on doit signaler que quatre d'entre eux ont bénéficié d'un traitement digitalique associé,
- Le rythme initial moyen de 83,6/mn a été ramené à 74,5/mn, ce qui correspond à une diminution de 11 % en moyenne,

, Rythme initial entre 60 et 80 pulsations/mn

- 20 de nos malades avaient un rythme initial compris entre 60 et 80 pulsations/mn,
 - , 8 fois il est resté inchangé,
 - , 8 fois il s'est légèrement accéléré
 - , 4 fois il s'est légèrement ralenti,
- Le rythme initial moyen de 69,2/mn est passé à 71,6/mn, ce qui correspond à une augmentation minime et non significative de 3,5 % en moyenne,

, Rythme initial lent : $\leq$ 60 pulsations/mn

- 12 de nos malades avaient un rythme initial lent
 - , 7 fois il est resté inchangé
 - , 3 fois il s'est légèrement accéléré
 - , 2 fois il s'est légèrement ralenti
- Le rythme initial moyen de 58,4/mn est passé à 59,8/mn, ce qui correspond à une augmentation non significative de 2,4 %.

b) Malades en arythmie complète

, Arythmie complète par fibrillation auriculaire:

- Chez cinq malades en fibrillation auriculaire, le rythme initial était compris entre 70 et 130 pulsations/mn,

- Le rythme initial moyen de 92/mn est passé à 61/mn, soit une diminution de 34 %, mais on doit faire état d'un traitement digitalique associé dans les cinq observations précitées,
- On a noté le retour en rythme sinusal pour la malade dont on rapporte l'observation n° 57,

, Alternance de flutter auriculaire et de fibrillation auriculaire :

L'observation n° 40 relate chez ce malade le retour à un rythme sinusal au cours du traitement mais cette régularisation doit être sûrement mise au bénéfice d'une thérapeutique digitalique associée.

c) Extrasystoles ventriculaires

Dans notre étude, nous n'avons pas eu l'impression d'une action bénéfique sur les extrasystoles ventriculaires, aux doses utilisées.

2) Onde P

L'étude de l'onde P n'a été possible que dans les 51 cas où le rythme était sinusal.

a) Durée

- chez 5 malades, on a noté un allongement moyen de 0,02s
- chez 8 malades, on a noté un raccourcissement moyen de 0,02s
- chez 38 malades, la durée de l'onde P n'a pas été modifiée,

b) Amplitude

- chez 6 malades, on a noté une augmentation de l'amplitude de 0,01 mv en moyenne,
- chez 7 malades, on a noté une diminution de 0,01 mv en moyenne.
- chez 38 malades, l'amplitude de l'onde P n'a pas été modifiée.

c) Morphologie

Elle ne nous est pas apparue modifiée. L'aspect bifide observé à trois reprises existait avant le traitement.

3) Intervalle PR

Il a été possible d'étudier l'espace PR dans les 51 cas où le rythme était sinusal,

- 35 fois, il est resté inchangé, donc dans 68 % des cas,
- 11 fois, il a augmenté, passant de 0,151s à 0,180s en moyenne ce qui correspond à une augmentation de 19,33 %, Mais celle-ci est parallèle à un ralentissement de la fréquence cardiaque 6 fois sur les 11 cas observés, C'est pourquoi l'allongement de PR noté ne doit être interprété comme étant secondaire à la prise de maléate de perhexiline que dans 5 observations sur les 51 étudiées, soit avec une fréquence de 10 %.
- 5 fois, il a été raccourci indépendamment de la fréquence cardiaque, passant de 0,173s à 0,163s en moyenne, ce qui correspond à une diminution minime et non significative de 5,6 %.

4) Complexe QRS

Il n'a jamais été modifié, même chez les malades présentant un bloc de branche, En particulier, nous n'avons pas noté d'élargissement de l'onde rapide,

5) Le segment ST

- Quand le segment ST était sous ou sus-dénivellé avant le traitement, il tendait à la ligne iso électrique après le traitement, dans 10 cas sur 57,
- Dans les autres observations, il n'a pas été noté de modification de la morphologie du segment ST,

6) L'onde T

a) La durée :

- , Dans 11 observations sur 56, soit 19 % des cas, il n'a pas été noté de modification de la durée de l'onde T,
- , Dans 6 observations, soit 12 % des cas, on a noté une diminution de la durée de 0,02s en moyenne,

- . Dans 39 observations, soit 69 % des cas, on a noté une augmentation de la durée de l'onde T de 0,04s en moyenne,

b) L'amplitude

- . Dans 20 observations, soit 36 % des cas, il n'a pas été noté de modification de l'amplitude de l'onde T,
- . Dans 13 observations, soit 23 % des cas, on a noté une accentuation de 0,2 mv en moyenne,
- . Dans 23 observations, soit 41 % des cas, on a noté une diminution de l'amplitude de l'onde T de 0,04 mv en moyenne,

c) Morphologie

Le maléate de perhexiline a entraîné des modifications de la morphologie de l'onde T sept fois sur 56, soit avec une fréquence de 12 %, ceci pour des posologies variant de 200 à 400 mg par jour et avec des dates d'apparition très variables d'un malade à l'autre, parfois au bout de quelques jours, parfois plus tardivement; parfois même, les anomalies sont dépistées au bout d'un an, mais les malades n'avaient pas été revus entre temps.

Au fur et à mesure du traitement, l'onde T s'allonge, s'aplatit progressivement en prenant parfois l'un des aspects suivants :

- . Déformation en "cloche"
- . ombilication du sommet
- . "double bosse" suivie ou non de l'onde U

Ces modifications de l'onde T sont observées le plus souvent dans les dérivations précordiales avec une fréquence maximum en V2, V3 ou V4.

7) L'intervalle QT - QU

a) L'intervalle QT

- . Son étude a été possible dans 56 observations,
- . 23 fois, l'intervalle QT est resté inchangé,

- . 32 fois, sa durée a été augmentée, soit avec une fréquence de 57 %.
- . Pour un QT théorique moyen de 0,36s, nous obtenons sous maléate de perhexiline, un QT réel moyen de 0,42s ce qui correspond à une augmentation de 16,6 % par rapport au QT théorique.
- . L'espace QT moyen avant maléate de perhexiline étant de 0,35s, l'augmentation par rapport à ce QT initial est en fait de 20,5 %.

b) L'intervalle QU

- . 6 fois nous avons pu mesurer QU
- . L'intervalle QU est passé de 0,50s à 0,57s, soit une augmentation modérée de 14 % en moyenne.

8) Onde U

- 30 fois sur 57, soit avec une fréquence de 52 %, l'onde U a augmenté d'amplitude ou est devenue apparente.
- 3 fois elle est apparue seule sans autre modification morphologique.
- 4 fois confondue avec la pente descendante de l'onde T, elle donnait à l'ensemble de l'onde lente un aspect très élargi (Observation n° 40 - tracé n° 7).
- l'amplitude moyenne de l'onde U est de 0,02 mv avec un maximum de 0,04 mv.

D - SYNTHESE DES MODIFICATIONS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES OBSERVEES

1) Action sur la fréquence cardiaque :

Un effet bradycardisant modéré (11 %) est noté chez 26 % de nos malades.

2) Action sur la conduction auriculo-ventriculaire :

Un allongement de près de 20 % de l'espace PR est observé dans 10 % des cas.

3) Action sur la phase de repolarisation ventriculaire :

a) Modifications de l'onde T

- . La durée est augmentée dans 69 % des cas et l'amplitude diminuée dans 41 % des cas.
- . La morphologie de l'onde T est modifiée dans 12 % des cas. Ces modifications sont de trois ordres :

- déformation en "cloche",
- ombilication du sommet,
- "double bosse".

b) Onde U

L'augmentation d'amplitude ou l'apparition de l'onde U est observée dans 52 % des cas.

c) Espace QT - QU

On note un allongement de l'espace QT de 20,5 % dans 57 % des cas.

E - DOCUMENTS ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

A titre d'exemple, nous allons détailler quelques observations illustrant les effets du maléate de perhexiline sur le tracé électrocardiographique.

OBSERVATION N° 14

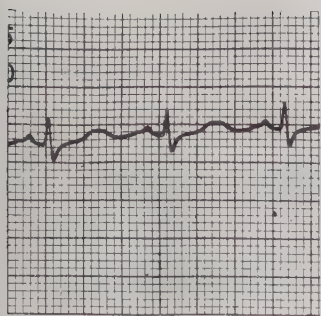
- Madame T... Louise, née le 13 Septembre 1922 est hospitalisée pour la première fois le 15 Février 1972 à la suite de l'apparition récente d'un angor d'effort.
L'électrocardiogramme pratiqué montre une onde T négative de V1 à V4 inclus.
Elle est mise aux anticoagulants per os et aux vasodilatateurs coronariens.
- Deuxième hospitalisation en Mars 1972 pour un nouvel épisode douloureux. L'E.C.G. est identique sans signe de nécrose myocardique. Elle sort avec le même traitement.
- Troisième hospitalisation en Mai 1972 pour recrudescence des manifestations angineuses sans aggravation du tracé.
La douleur cède à la faveur du traitement qui associe les anticoagulants et le Propranolol à la dose, atteinte progressivement, de trois comprimés quotidiens.
- Quatrième hospitalisation en Février 1973 avec modifications de l'E.C.G. sous la forme de troubles de la repolarisation ventriculaire en D3 et VF associés à ceux observés en V1, V2, V3 et V4. Adjonction au traitement d'un comprimé quotidien d'Amiodarone.
- Septembre 1973, nouvelle hospitalisation car répétition des crises angineuses qui surviennent aussi bien à l'effort qu'au repos, malgré la prise pendant une semaine, de trois comprimés quotidiens d'Amiodarone.
A l'entrée, le 4 Septembre, on note à l'électrocardiogramme, des troubles de la repolarisation ventriculaire avec une morphologie particulière de l'onde T en V3, V4, V5 et V6 (E.C.G. n° 1), modifications provoquées par l'Amiodarone.
L'amiodarone est arrêté; forte atténuation au bout de quelques jours des modifications électriques notées (E.C.G. n° 2 du 10 Septembre 1973).

La malade est alors traitée par le maléate de perhexiline à la dose de 100 mg le matin et le soir. L'effet est positif et la tolérance excellente. La kaliémie est de 3,8 mEq/l.

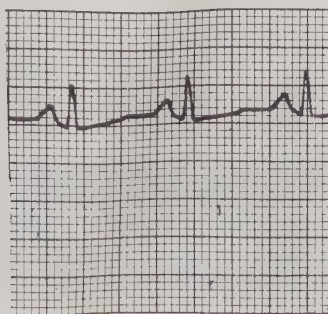
Le tracé électrique de sortie, effectué le 20 Septembre, ne montre pas de modifications évidentes.

- Elle revient en consultation le 13 Mars 1973. Elle ne souffre que de façon épisodique. La tolérance demeure bonne. La kaliémie est à 3,9 mEq/l. Le tracé électrique montre des troubles de la repolarisation qu'on peut rapprocher de ceux observés après traitement par Amiodarone : une onde T en "double bosse" suivie d'une onde U visible en V3, V4, V5 et V6 (E.C.G. n° 3).
- Elle sera revue en consultation au mois de Novembre 1974 avec des modifications électriques qui persistent pour la même posologie : 100 mg le matin et le soir.

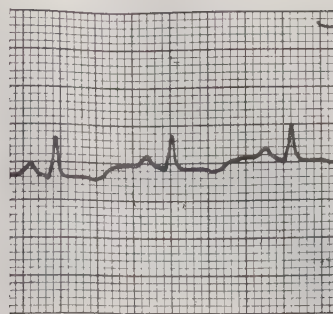
OBSERVATION N° 14 - Madame T... Louise 50 ans



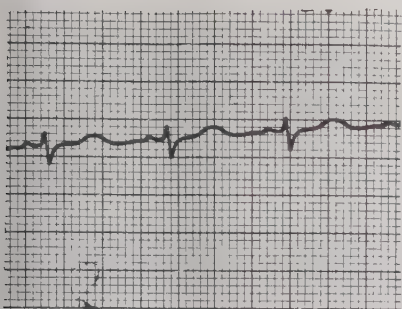
D1



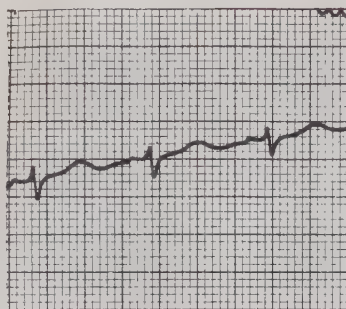
D2



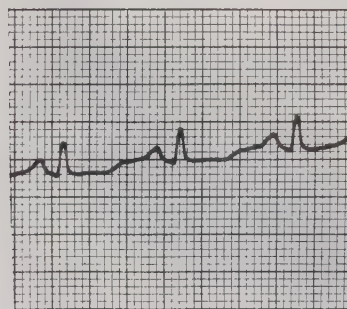
D3



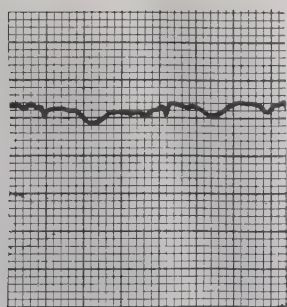
VR



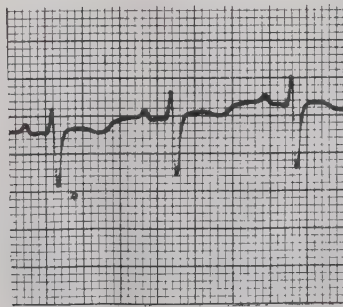
VL



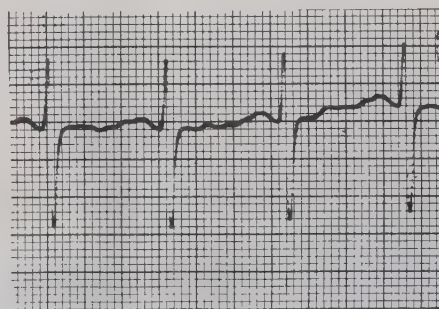
VF



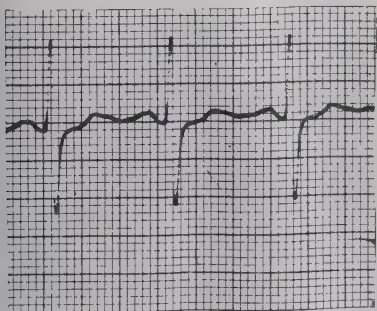
V1



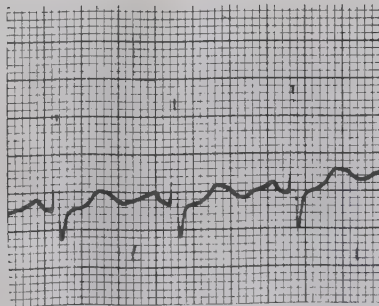
V2



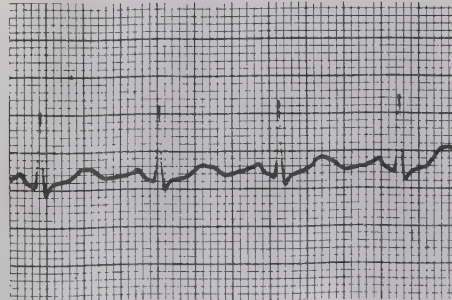
V3



V4



V5

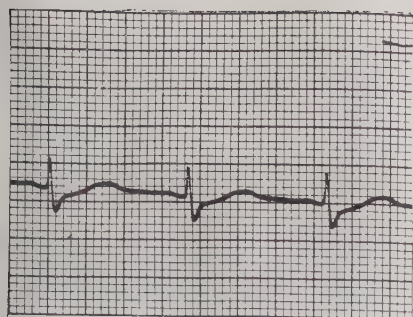


V6

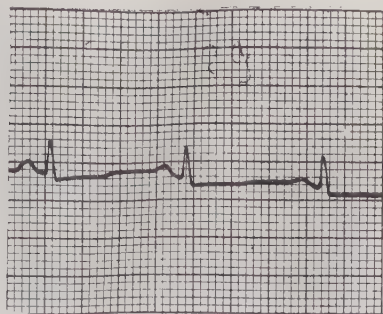
E.C.G. n° 1

4 Septembre 1973 - Amiodarone : 1 comprimé par jour pendant 7 mois puis 3 comprimés par jour pendant les 8 jours précédant l'hospitalisation.

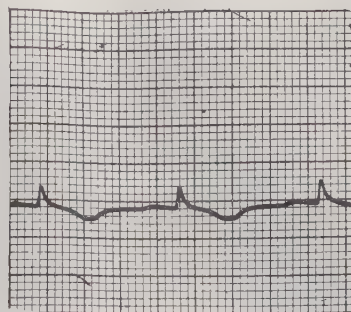
OBSERVATION N° 14 - Madame T... Louise 50 ans



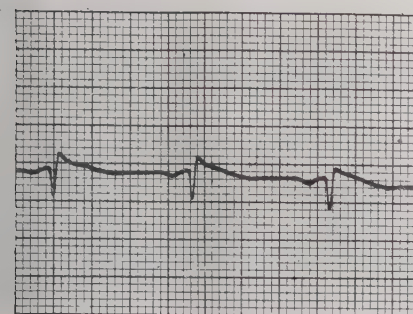
D 1



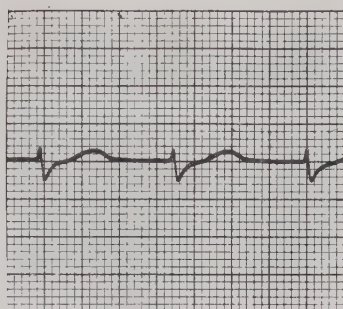
D 2



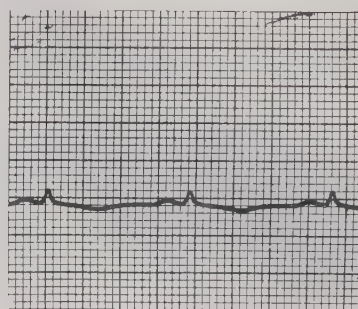
D 3



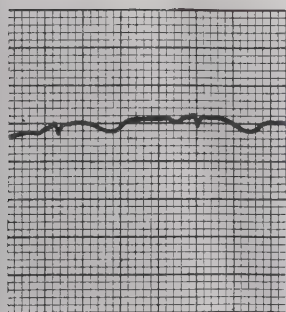
VR



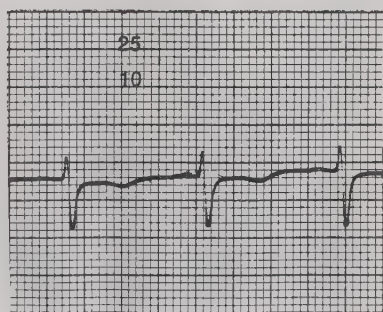
VL



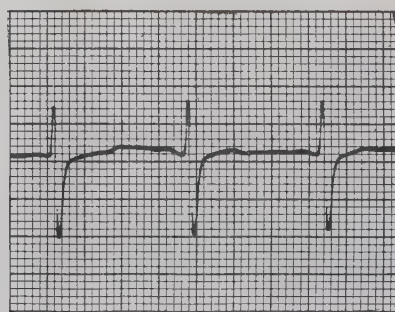
VF



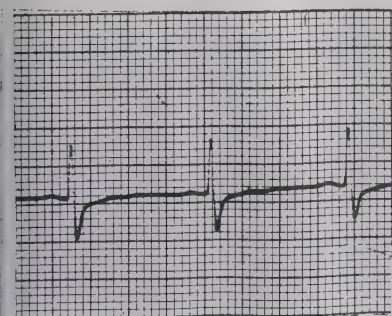
V 1



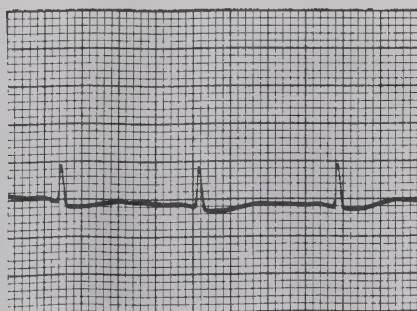
V 2



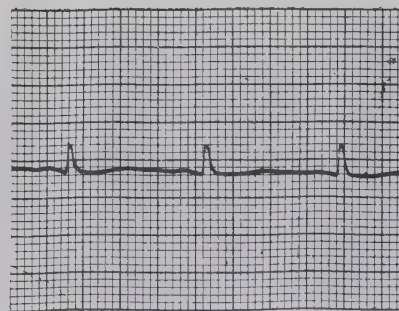
V 3



V 4



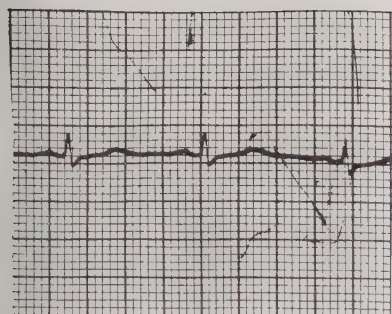
V 5



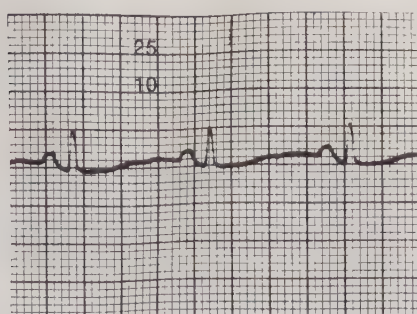
V 6

E.C.G. n° 2

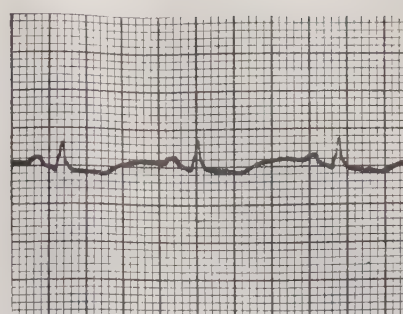
10 Septembre 1973 - Arrêt Amiodarone depuis 6 jours



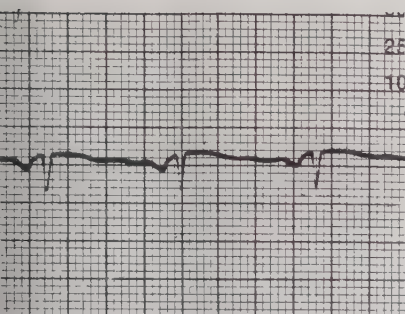
D 1



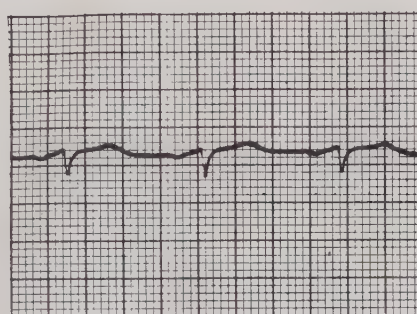
D 2



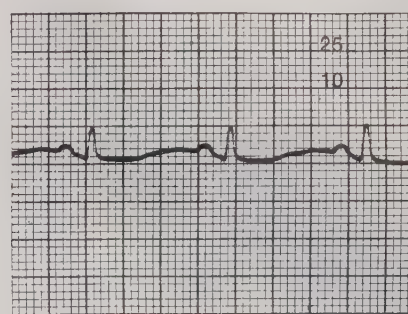
D 3



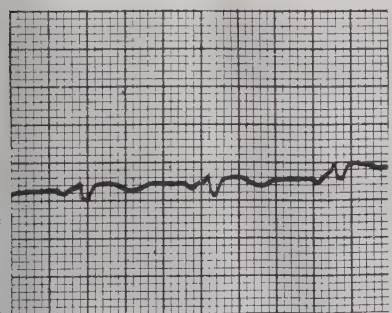
VR



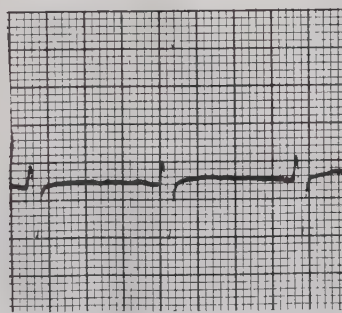
VL



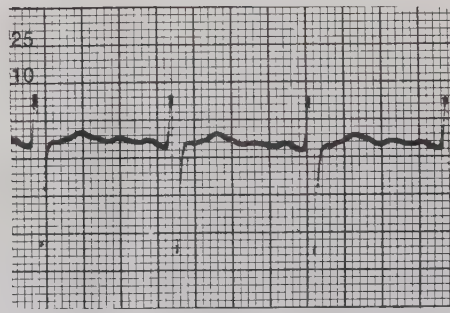
VF



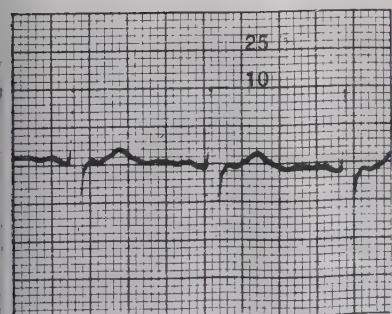
V 1



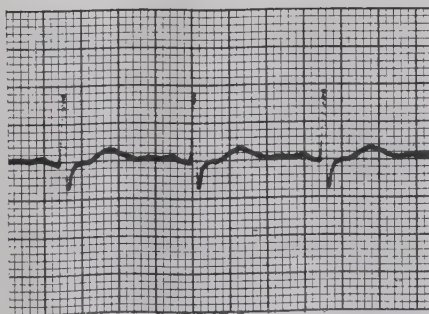
V 2



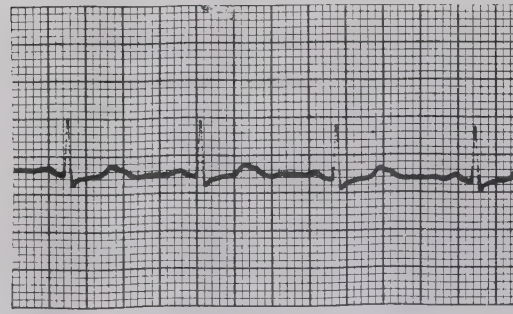
V 3



V 4



V 5



V 6

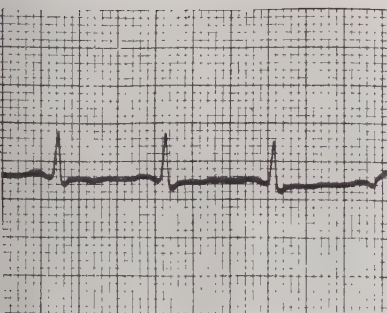
E.C.G. n° 3

13 Mars 1974 - Perhexiline : 100 mg matin et soir. 7ème mois de traitement
Déformation de l'onde T suivie de l'onde U en V3, V4, V5 et V6.

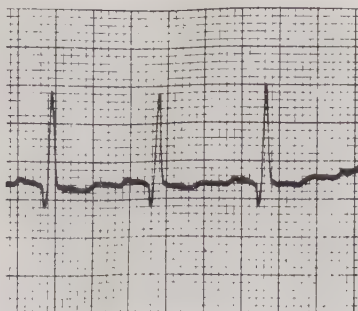
OBSERVATION N° 15

- Monsieur B... Tidjani, né le 26 Mars 1919, est un hypertendu ancien non coronarien.
- En Juillet 1971, il est hospitalisé à la suite d'un infarctus postéro-latéral sévère avec oedème aigu du poumon et épisodes de tachycardie ventriculaire. Il est traité par la Lignocaïne, l'Amide procainique, les anticoagulants et les digitalo-diurétiques.
- En 1972, un angor d'effort est traité avec succès par l'Amiodarone à la dose journalière d'un comprimé vingt jours par mois.
- En Juin 1974, il est de nouveau hospitalisé pour les manifestations d'une insuffisance cardiaque post-infarctus. Des perfusions d'Acide étacrynique améliorent son état et il reçoit un traitement digitalo-diurétique associé. De plus, une hyperlipidémie est décelée et traitée.
La recrudescence de la douleur angineuse au moindre effort le fait bénéficier du maléate de perhexiline à la dose de 100 mg matin et soir. La kaliémie varie au cours de l'hospitalisation de 3,6 mEq/l à 5 mEq/l. La médication est bien tolérée, efficace et le malade sort le 15 Juin 1974.
L'E.C.G. n° 5 montre, après huit jours de traitement, un élargissement et un aplatissement de l'onde T associé à l'apparition de l'onde U visible en V1, V2 et V3.
- Le malade est revu en consultation le 12 Septembre 1974. Le tracé électrique est superposable à celui de Juin 1974. La douleur thoracique ne survient que pour des efforts prolongés. La kaliémie est de 4,1 mEq/l.

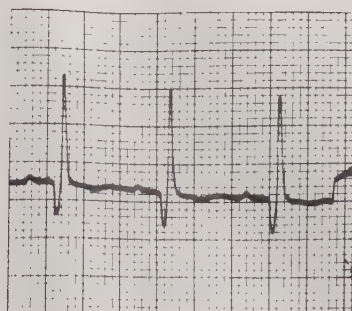
OBSERVATION N° 15 - Monsieur B... Tidjani né le 26 Mars 1919



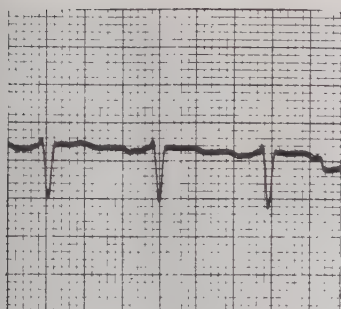
D 1



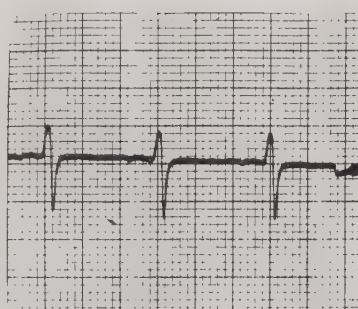
D 2



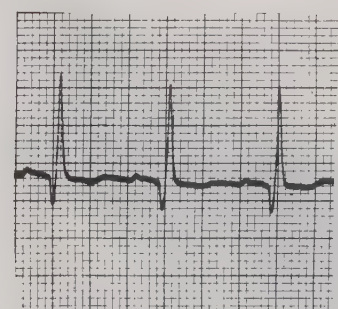
D 3



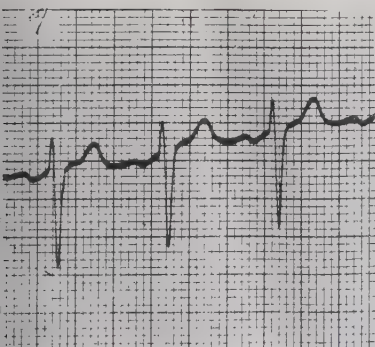
V R



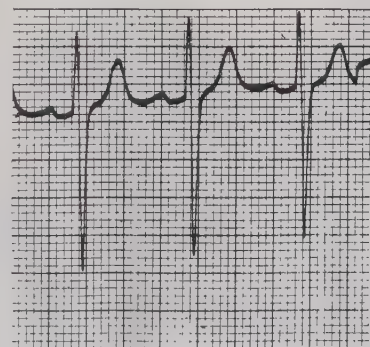
V L



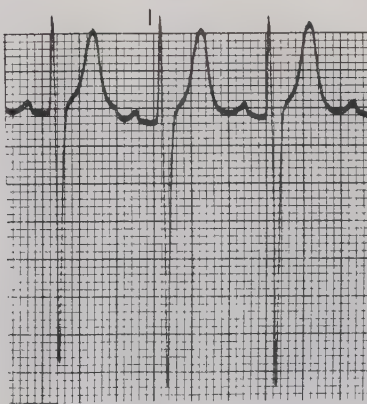
V F



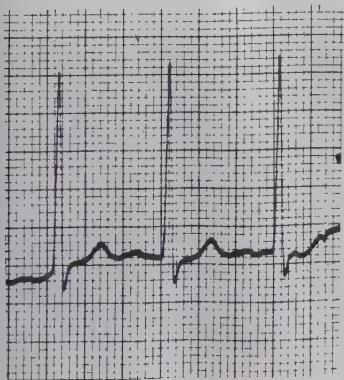
V 1



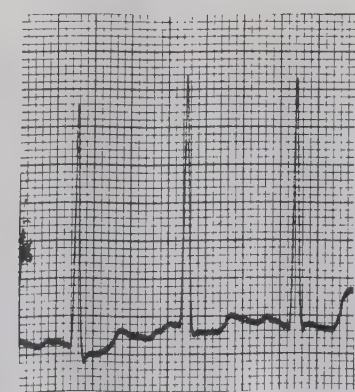
V 2



V 3



V 4 x 0,5



V 5

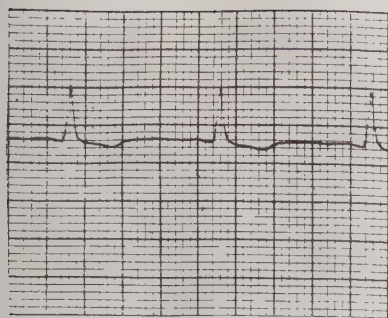


V 6

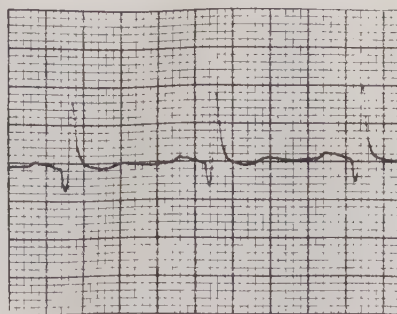
TRACE N° 4

6 Juin 1974 - Avant traitement

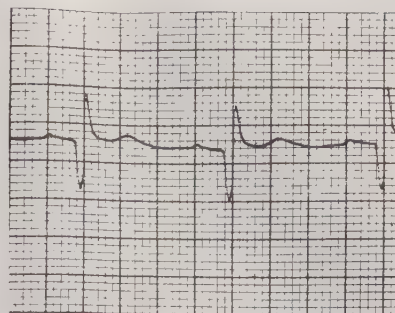
OBSERVATION N° 15 - Monsieur B... Tidjani né le 26 Mars 1919



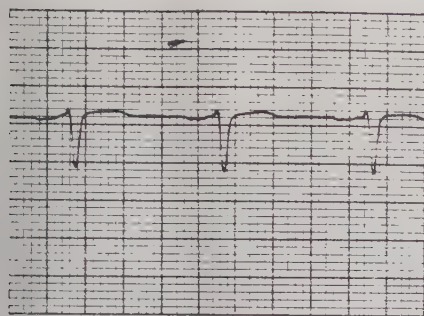
D 1



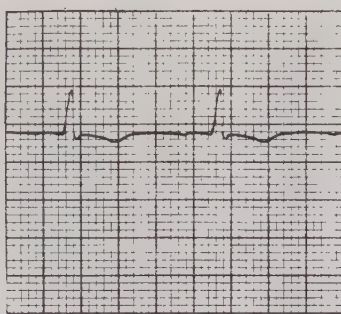
D 2



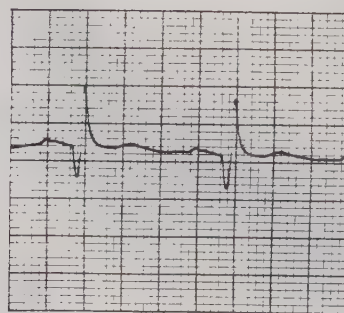
D 3



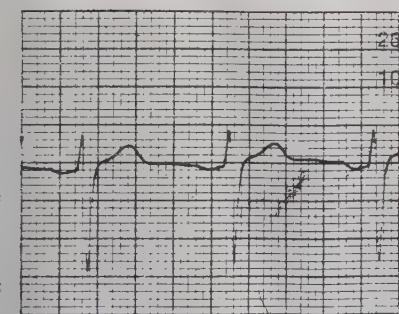
VR



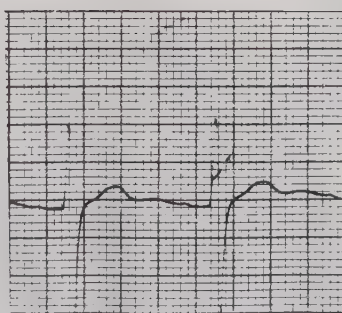
VL



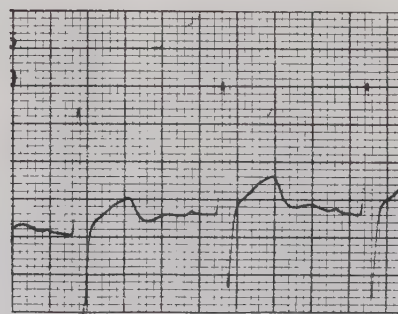
VF



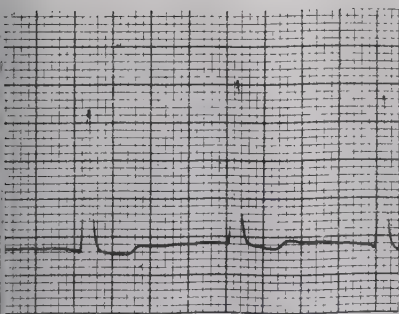
V 1



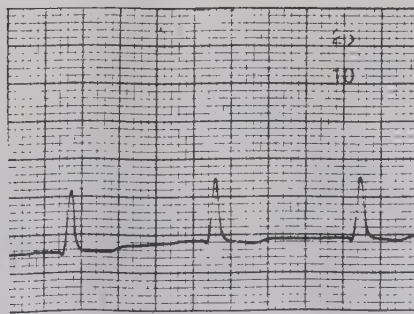
V 2



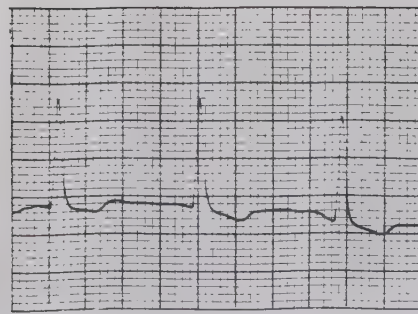
V 3



V 4 x 0,5



V 5 x 0,5



V 6

TRACE N° 5

14 Juin 1974) Perhexiline : 1 comprimé par jour. Elargissement et aplatissement de l'onde T. Apparition de l'onde U.

OBSERVATION N° 40

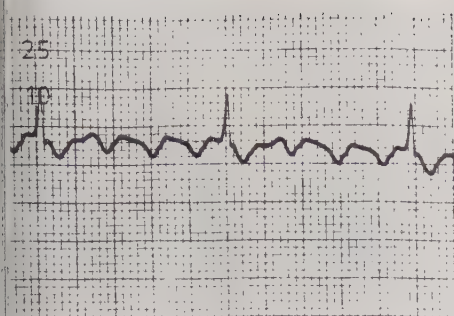
- Monsieur B... Pierre, âgé de 66 ans est suivi pour les alternances de flutter auriculaire et de tachyarythmie par fibrillation auriculaire associées à un angor d'effort invalidant.

Il est hospitalisé le 20 Juin 1974 à la suite d'une recrudescence des douleurs angineuses. A l'entrée, le tracé montre un flutter auriculaire de type 4/1, E.C.G. n° 6 (bien visible en D1, D3, VR, VL et V1) avec une fréquence ventriculaire de 80/mn. Le traitement est le suivant : anticoagulants, renforcement du traitement digitalique, maléate de perhexiline à raison de 100 mg matin et soir. Le malade sort au bout de huit jours, ne souffrant plus et ayant retrouvé un rythme sinusal.

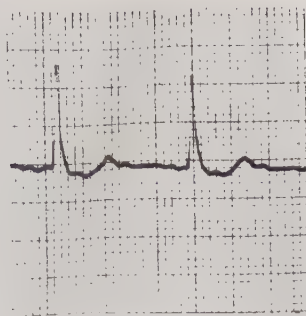
- Il est revu en consultation le 22 Novembre 1974, donc cinq mois plus tard. Le rythme est toujours sinusal. On note sur le tracé n° 7 une cupule digitalique en D1, D2, VL, V5 et V6. En V2, l'onde T est large, en "double bosse" suivie de l'onde U qui, confondue avec la pente descendante de T, donne à l'ensemble de l'onde lente un aspect très élargi en V2, V3, V4 et V5. L'intervalle QT mesure 0,48s pour un QT corrigé de 0,42s.

La kaliémie est normale (4,6 mEq/l).

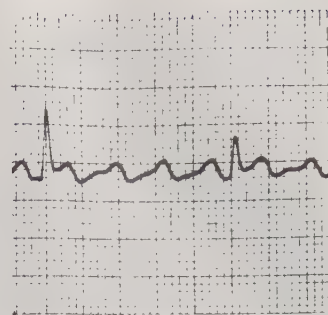
OBSERVATION N° 40 - Monsieur B... Pierre, 66 ans



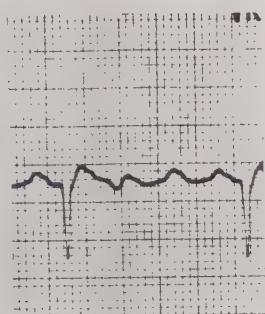
D 1



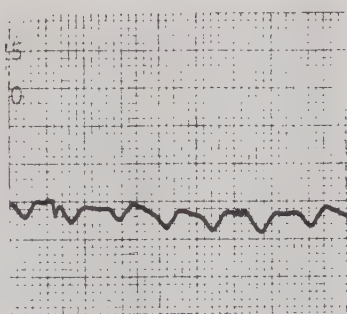
D 2



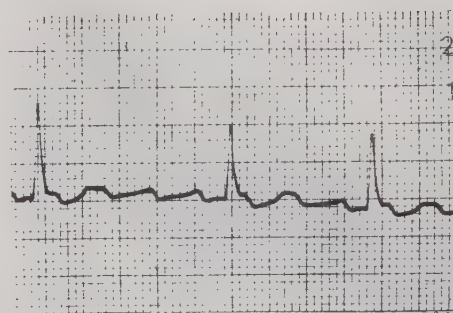
D 3



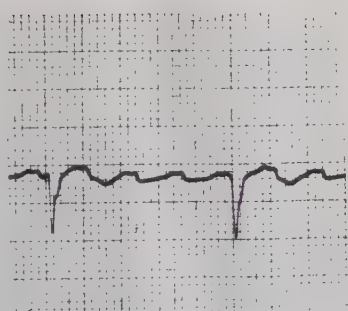
V R



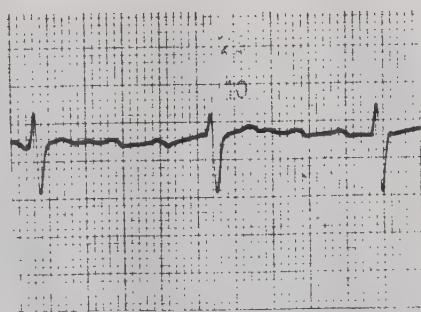
V L



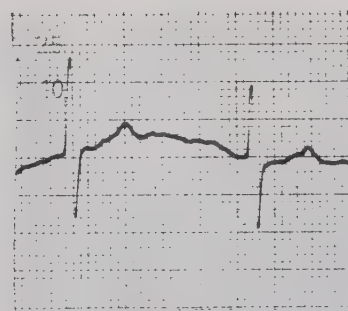
V F



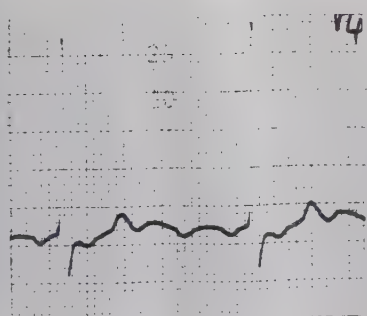
V 1



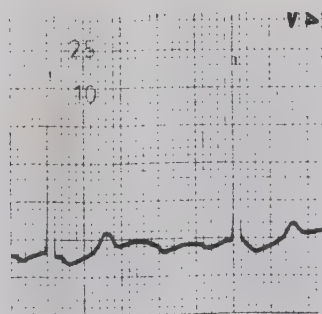
V 2



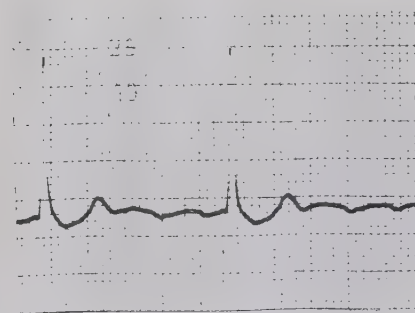
V 3



V 4



V 5

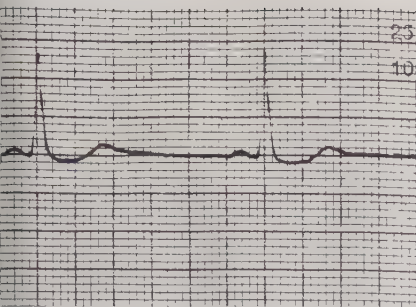


V 6

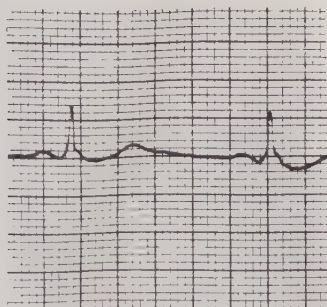
TRACE N° 6

20 Juin 1974 - Avant traitement
Flutter auriculaire de type 4/1

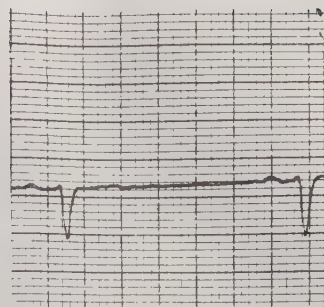
OBSERVATION N° 40 - Monsieur B... Pierre, 66 ans



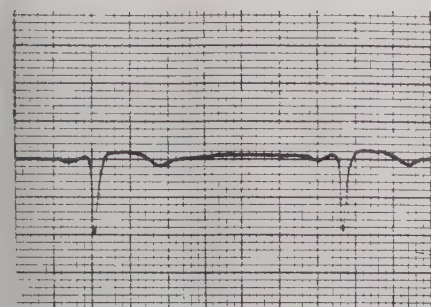
D 1



D 2



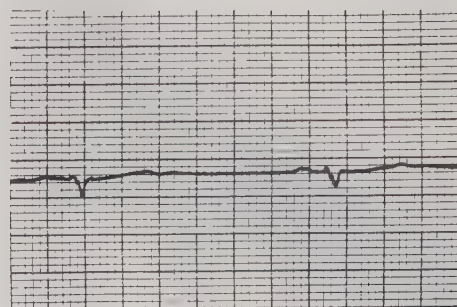
D 3



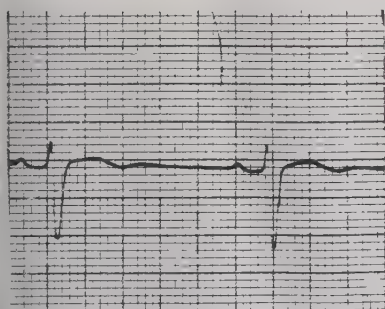
V R



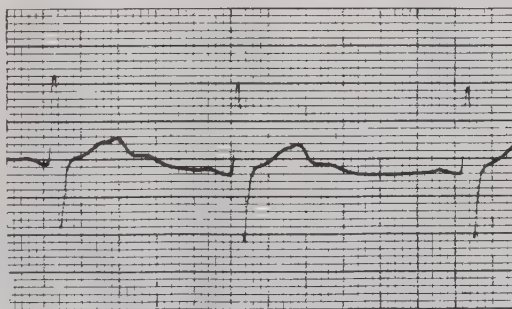
V L



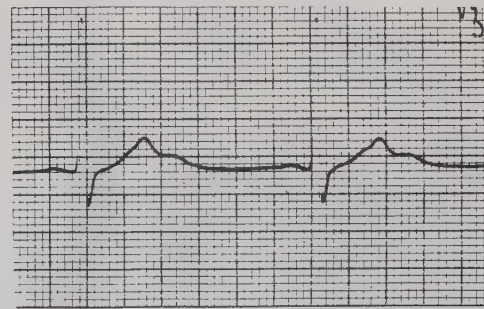
V F



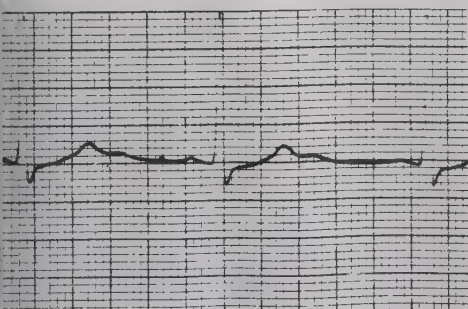
V 1



V 2



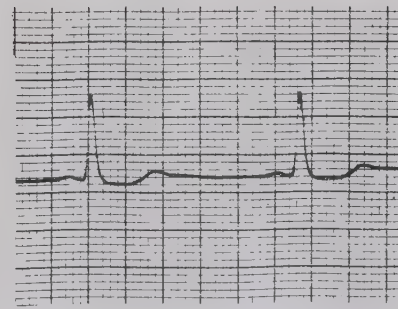
V 3



V 4



V 5



V 6

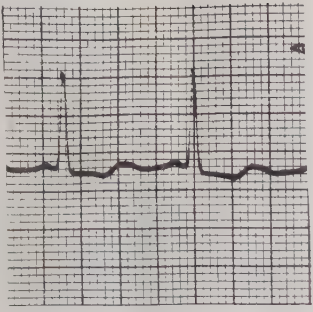
E.C.G. N° 7

22 Novembre 1974 - Perhexiline : 200 mg par jour. 5 mois de traitement
 Kaliémie : 4,6 mEq/l - Déformation de l'onde T en "double bosse" en V2
 Onde U visible de V1 à V5

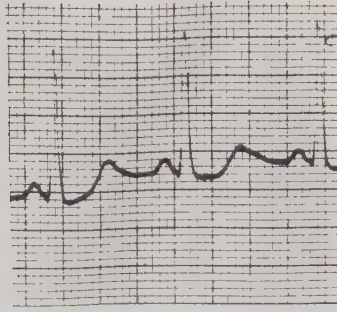
OBSERVATION N° 43

- Madame H... Jeanne, âgée de 72 ans, est une ancienne angineuse dont la douleur résistait aux thérapeutiques habituelles. Elle est hospitalisée le 8 Novembre 1974 et le tracé électrique n° 8 est celui de l'entrée, stable depuis plusieurs mois. Le tracé n° 9 est celui pris après 13 jours de maléate de perhexiline à la dose de 400 mg quotidiens pendant cinq jours, puis 200 mg par jour : on note en V3 une onde T élargie avec déformation en "double bosse" suivie d'une onde U bien visible, l'allongement de l'espace QT. La kaliémie est normale (3,8 mEq/l.

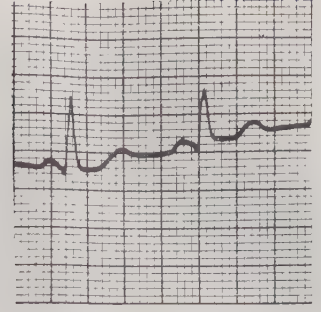
OBSERVATION N° 43 - Madame H... Jeanne, 72 ans



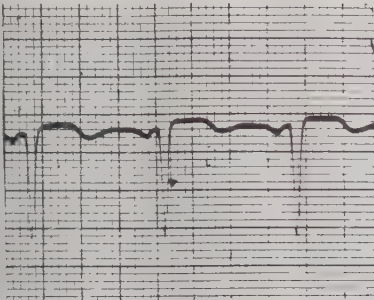
D 1



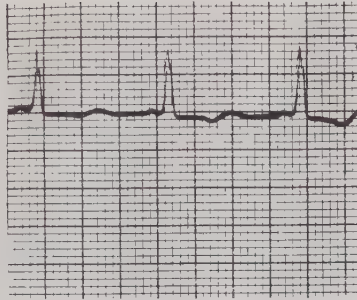
D 2



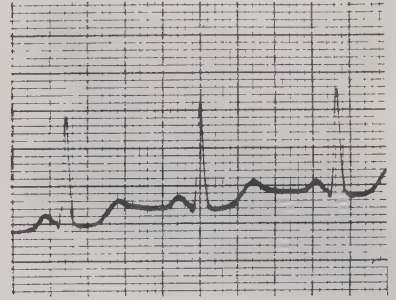
D 3



VR



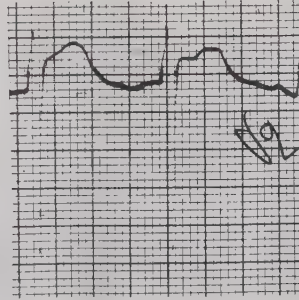
VL



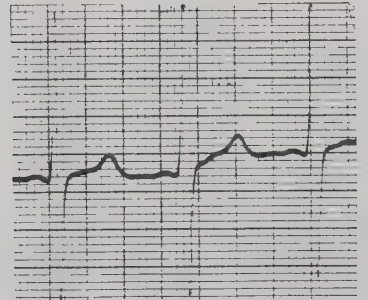
VF



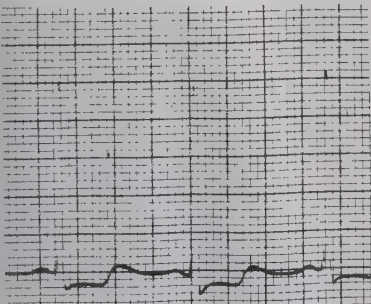
V 1



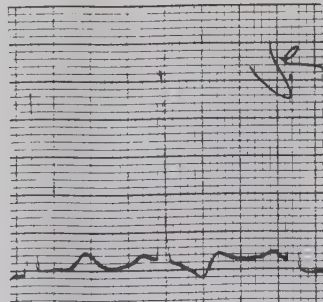
V 2



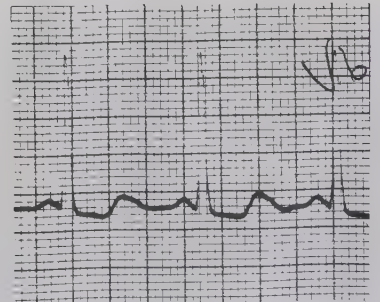
V 3



V 4



V 5

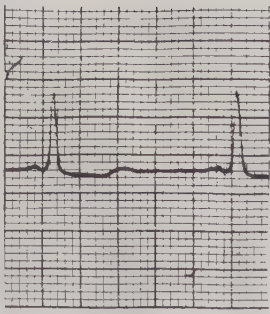


V 6

E.C.G. N° 8

8 Novembre 1974 - Avant traitement

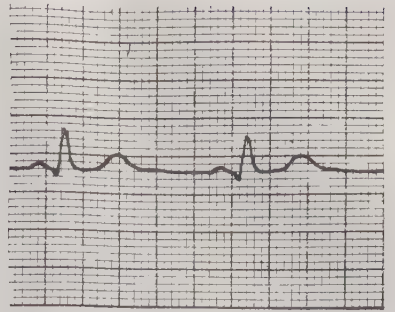
OBSERVATION N° 43 - Madame H... Jeanne, 72 ans



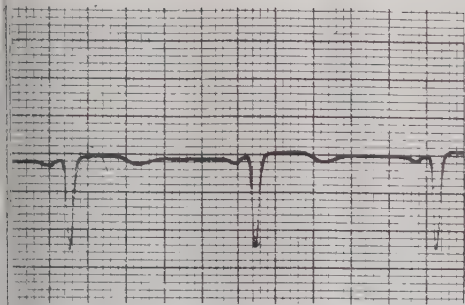
D 1



D 2



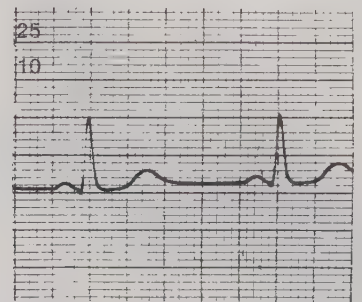
D 3



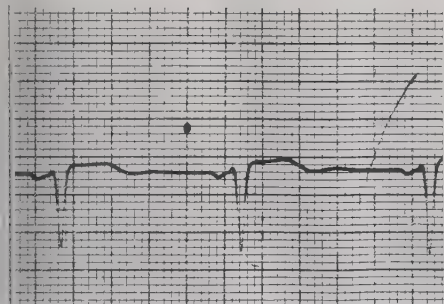
V R



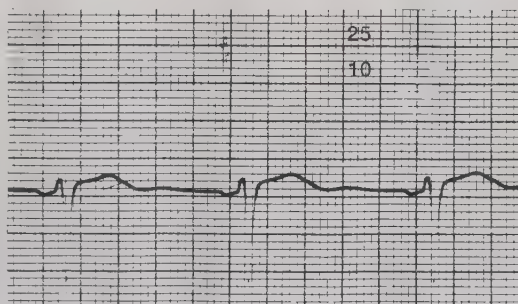
V L



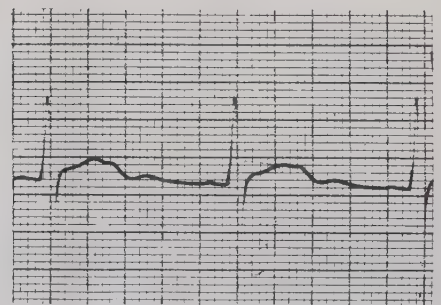
V F



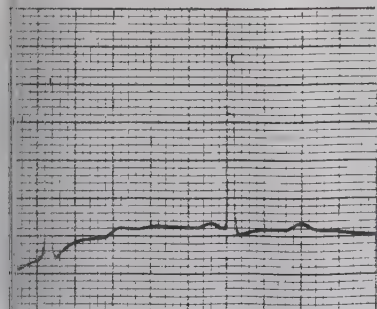
V 1



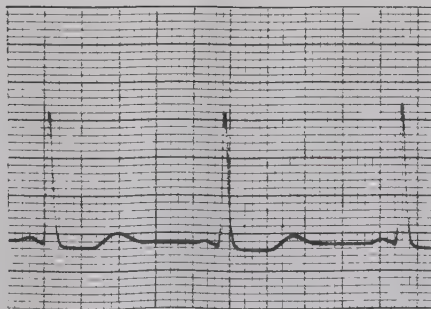
V 2



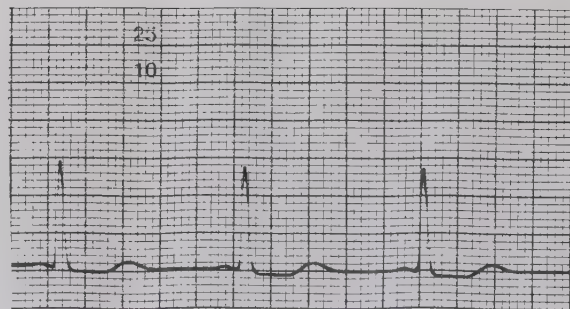
V 3



V 4



V 5



V 6

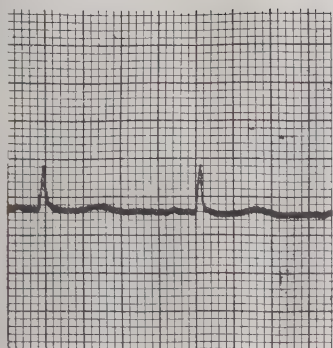
E.C.G. N° 9

21 Novembre 1974 - Perhexiline : 400 mg pendant 5 jours puis 200 mg par jour.
Après 13 jours de traitement, déformation en "double bosse" de l'onde T
visible en V3, suivie d'une onde U - Kaliémie : 3,8 mEq/l

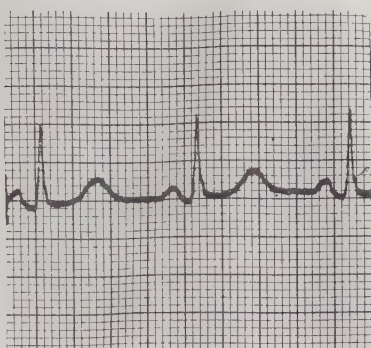
OBSERVATION N° 51

- Madame C... Odette, âgée de 72 ans, a eu dans sa jeunesse une tuberculose pulmonaire, une ablation du sein gauche en 1951 et un rhumatisme des ceintures qui a duré deux ans en 1967. Depuis 1968, elle est atteinte d'un angor d'effort qui s'est progressivement aggravé. En décembre 1970, l'E.C.G. montrait des signes d'ischémie-lésion sous épocardique antéro-apicale et début 1971, des signes d'ischémie-lésion sous épocardique antéro-septale. Le traitement était alors : Amiodarone à raison de 2 comprimés quotidiens, trois semaines sur quatre, Diazépam et Clomipramine. Une thésaurismose cornéenne nécessite la réduction, puis le remplacement d'Amiodarone par le maléate de perhexiline qui se montre très efficace contre le syndrome angineux à la dose de 200 à 400 mg quotidiens. L'E.C.G. enregistré avant le début du traitement par la perhexiline (E.C.G. n° 10), montre les signes rencontrés habituellement avec Amiodorone, c'est-à-dire une onde T déformée en "double bosse" visible en V1, V2, un allongement de l'espace QT qui, de 0,36s en 1970, passe à 0,40s en 1972 pour une même fréquence cardiaque. La malade reçoit alors durant deux ans, la perhexiline à des doses variant de 200 mg à 600 mg quotidiens, associée au début à l'Amiodarone. Longtemps après l'arrêt d'Amiodarone, les modifications E.C.G. sont toujours observées en Septembre 1974 (E.C.G. n° 11) à savoir : une onde T déformée en "double bosse" visible en V1, V2 et ombiliquée en V3; l'allongement de l'espace QT qui est passé en deux ans de 0,40s à 0,44s pour une même fréquence cardiaque, l'apparition de l'onde U visible en V3. La kaliémie est normale à 4 mEq/l.

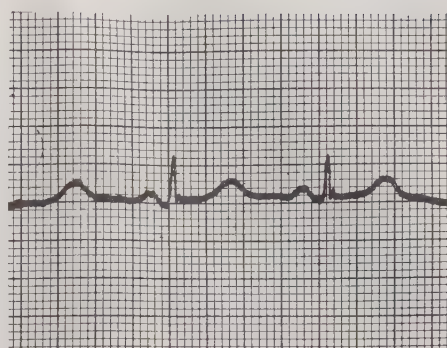
OBSERVATION N° 51 - Madame C... Odette, 72 ans



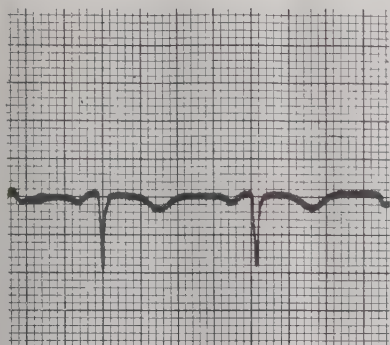
D 1



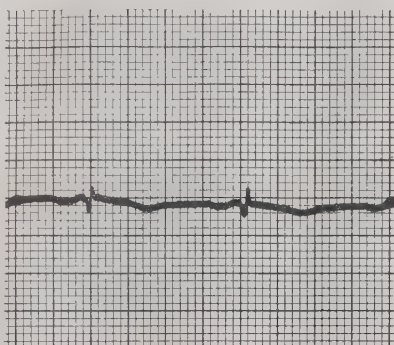
D 2



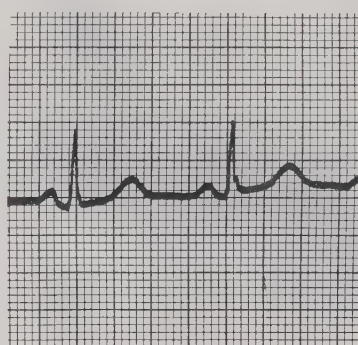
D 3



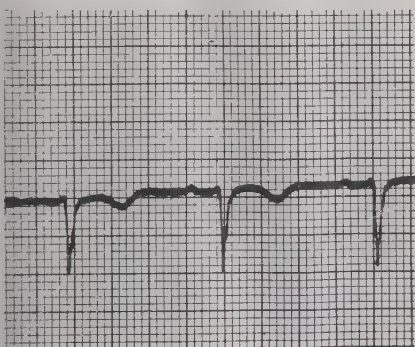
V R



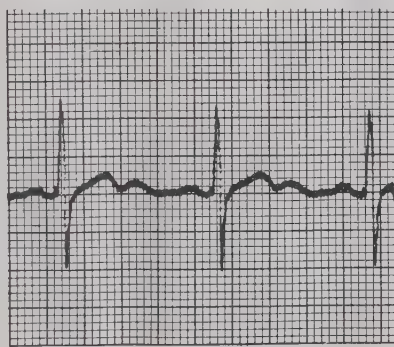
V L



V F



V 1



V 2



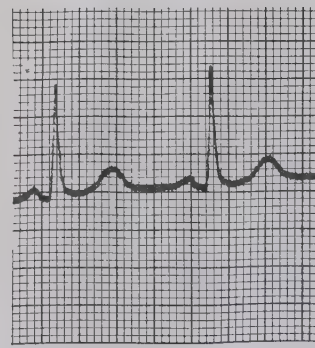
V 3



V 4



V 5

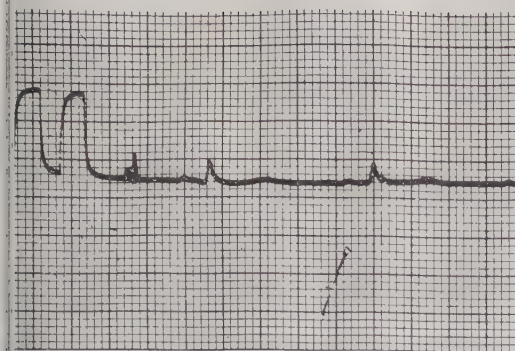


V 6

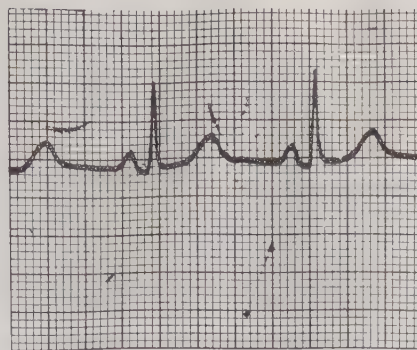
E.C.G. n° 10

Avril 1972 - Amiodarone : 400 mg puis 200 mg depuis un an.

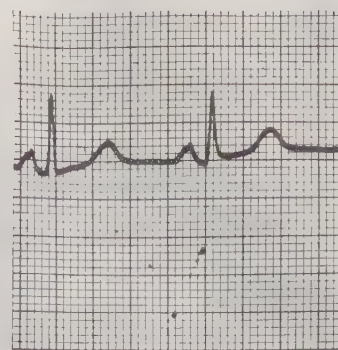
OBSERVATION N° 51 - Madame C... Odette, 72 ans



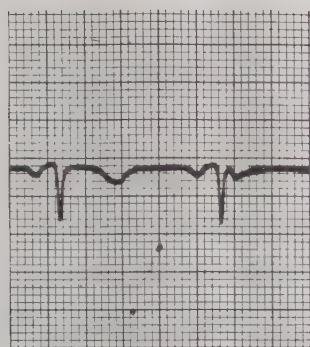
D 1



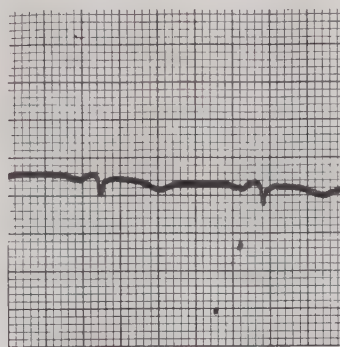
D 2



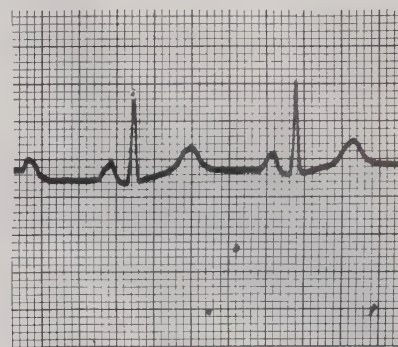
D 3



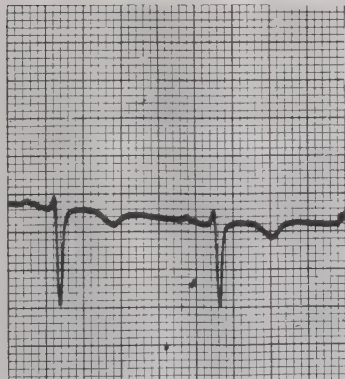
V R



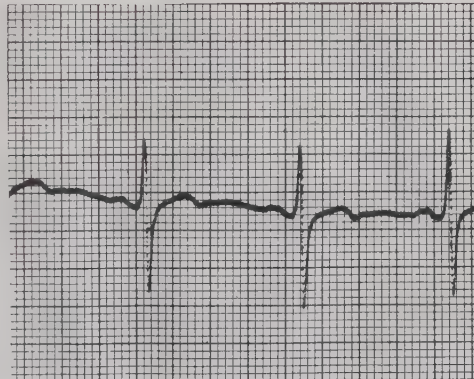
V L



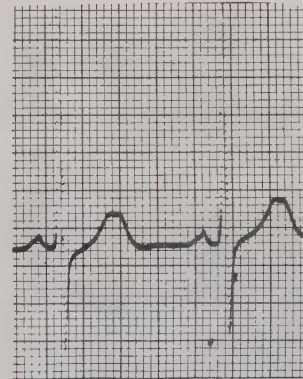
V F



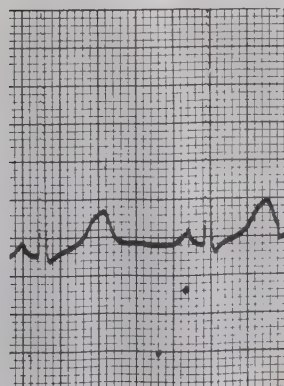
V 1



V 2



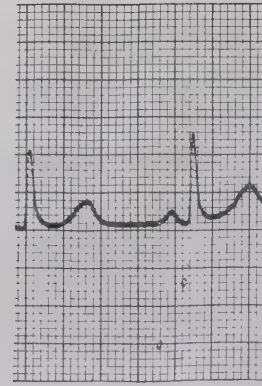
V 3



V 4



V 5



V 6

E.C.G. N° 11

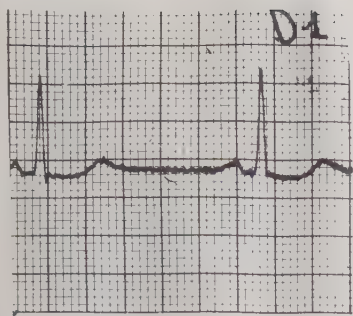
Septembre 1974 - 400 mg de perhexiline - 2 ans et demi de traitement

Modifications de l'onde T - Espace QT : 0,44s

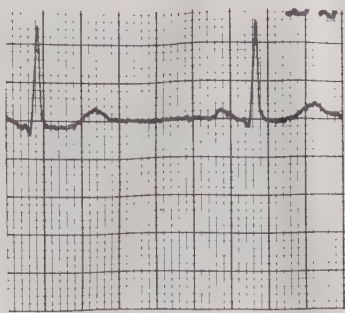
OBSERVATION N° 53

- Monsieur H... André, âgé de 53 ans, est un hypertendu de longue date et un coronarien soigné par les dérivés nitrés et l'Amiodarone.
- Il est hospitalisé le 16 Décembre 1972 à la suite de la recrudescence des crises angineuses. L'E.C.G. montre des signes d'ischémie sous-endocardique antéro-latérale associée à une hypertrophie ventriculaire gauche. Le malade souffre à l'effort et au repos.
Il reçoit alors 200 mg matin et soir de maléate de perhexiline pendant trois jours puis 100 mg matin et soir pendant le reste de son hospitalisation. L'effet est positif sur l'angor. L'E.C.G. de sortie ne montre pas de modification particulière.
- Il est de nouveau hospitalisé au début du mois de Mars pour une discrète nécrose postérieure. Le tracé n° 13 du 7 Mars 1973 montre une onde T déformée avec un sommet ombiliqué en V2.
La kaliémie est de 3,9 mEq/l.
Il reçoit la perhexiline depuis deux mois et demi.

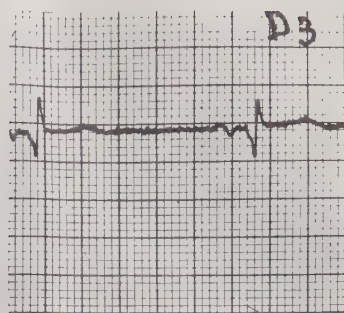
OBSERVATION N° 53 - Monsieur H... André, 53 ans



D 1



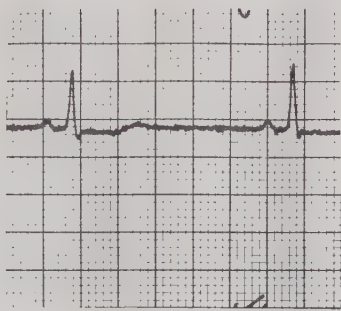
D 2



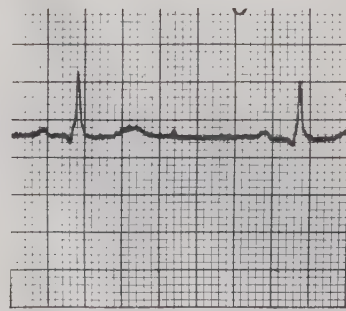
D 3



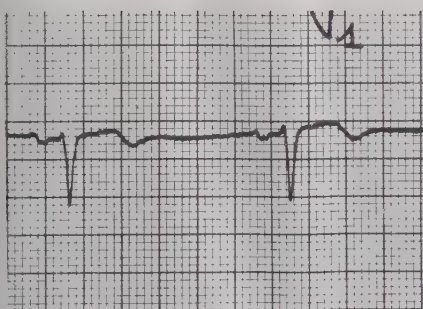
V R



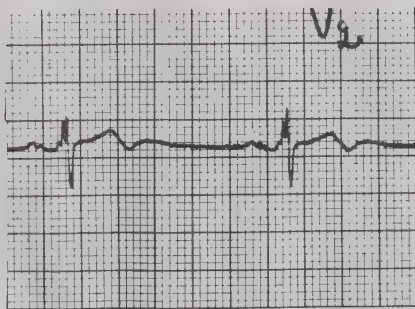
VL



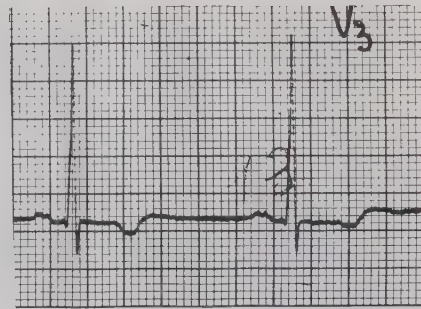
V F



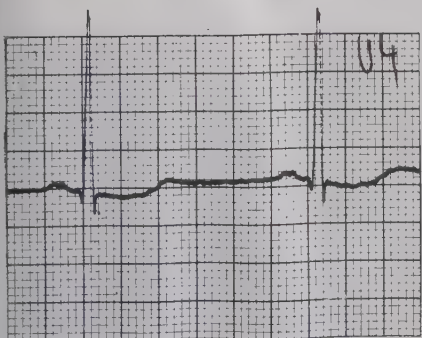
V 1



V 2



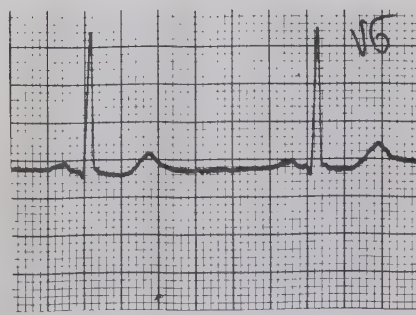
V 3



V 4



V 5

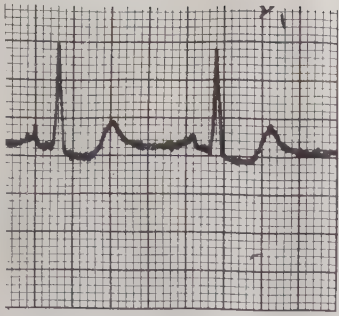


V 6

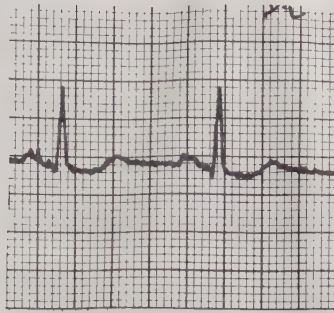
E.C.G. N° 12

21 Décembre 1972 - Avant traitement

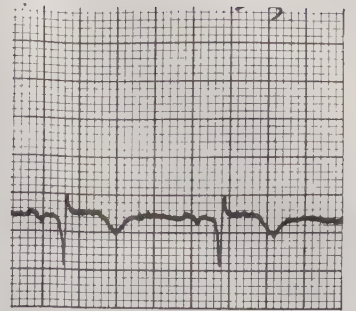
OBSERVATION N° 53 - Monsieur H... André, 53 ans



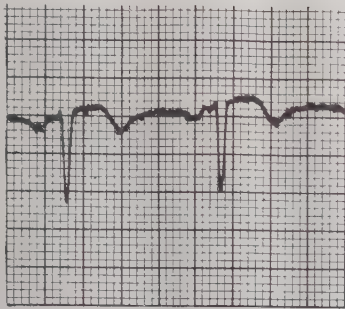
D 1



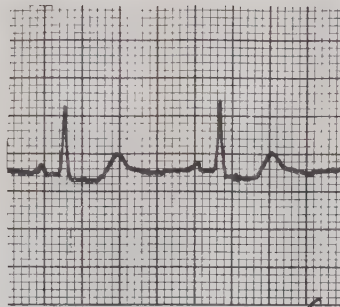
D 2



D 3



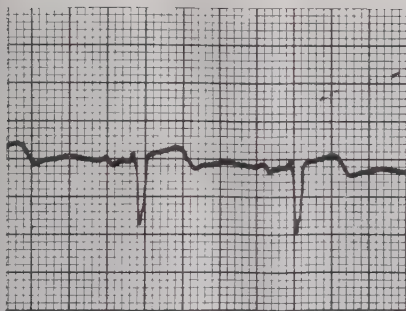
V R



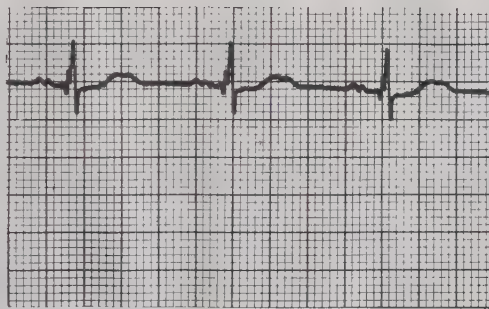
V L



V F



V 1



V 2



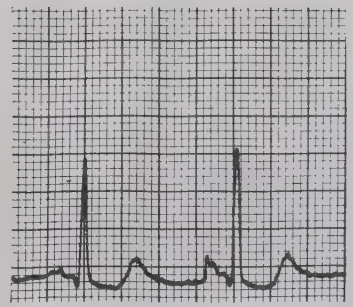
V 3



V 4



V 5



V 6

E.C.G. N° 13

7 Mars 1973 - Perhexiline : 100 mg matin et soir
2 mois et demi de traitement - Ombilication de l'onde T en V2

F - INTERPRETATION DES ANOMALIES OBSERVEES

Les études cherchant à expliquer les modifications électrocardiographiques induites par le maléate de perhexiline n'ayant pas encore abouti, on est tenté de s'appuyer sur l'interprétation faite au sujet des modifications provoquées par l'Amiodarone.

Les modifications majeures portent sur l'onde T : celle-ci est aplatie par ralentissement de sa montée et de sa descente et, par là même, élargie.

L'allongement de l'intervalle QT serait dû, selon FRIART et RASSON (48) à l'allongement du potentiel d'action portant surtout sur la phase terminale de la repolarisation, respectant la dépolarisation et les deux premières phases de la repolarisation.

G - ANOMALIES DU MEME TYPE PROVOQUEES PAR D'AUTRES DROGUES ET L'HYPOKALIEMIE.

Les modifications de la phase de repolarisation ventriculaire ne sont pas spécifiques de l'action du maléate de perhexiline.

En effet, on a pu noter de semblables anomalies chez les patients soumis à un traitement par la Quinidine, le Disopyramide, l'Amiodarone ou les salidiurétiques responsables d'une hypokaliémie.

1) Quinidine

- la Quinidine prolonge la période réfractaire du muscle cardiaque.
- elle ralentit la conduction dans le muscle cardiaque (prolongation de la conduction auriculo-ventriculaire et de la conduction intra-ventriculaire).

- elle exerce une action antifibrillante, diminue l'excitabilité du muscle cardiaque et déprime la fonction rythmique.
- elle ralentit la systole électrique avec allongement de QT.
- elle a une action inotrope négative.
- elle bloque l'action vagale sur le coeur à doses fortes avec apparition de tachycardie.
- elle détermine un aplatissement de l'onde lente à l'électrocardiogramme.

2) Disopyramide

Ses effets électrophysiologiques s'apparentent de près à ceux de la Quinidine; le fait majeur étant une augmentation très notable de la durée du potentiel d'action qui se traduit à l'électrocardiogramme par un allongement de l'espace QT.

3) Amiodarone

Son action est diverse :

- effet bradycardisant,
- action sur la conduction auriculo-ventriculaire qui se traduit par un allongement de l'espace PR, dans un tiers des cas.
- anomalies de la repolarisation ventriculaire associant un allongement de l'espace QT et une morphologie particulière de l'onde T réalisant différents aspects.

4) Hypokaliémie

Elle se traduit du point de vue électrique, par :

- l'aplatissement ou la négativation de l'onde T
- l'abaissement du segment ST
- la négativité préterminale de l'onde T
- l'apparition de l'onde U égale ou supérieure en amplitude à l'onde T, surtout dans les dérivations précordiales moyennes.

H - COMMENTAIRES ET CONFRONTATIONS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

1) Effet sur la fréquence

a) chez les malades en rythme sinusal :

Dans 26 % de nos observations, l'administration de maléate de perhexiline détermine une bradycardie sinusale modérée. Exprimé en pourcentage par rapport au rythme initial, l'effet bradycardisant est de 11 %.

Il semble être d'autant plus marqué que le rythme initial est plus rapide. Peu apparent chez les sujets en rythme normal, il ne semble pas susceptible par lui-même, en l'absence de troubles de conduction associés, d'aggraver les bradycardies sinusales spontanées.

Aucune bradycardie sinusale inférieure à 50/mn n'a été observée chez nos 57 malades, alors que G. FLEURY et R. MASSABIE (45) ont dû interrompre le traitement trois fois sur leurs trente observations pour bradycardie importante, sinusale ou jonctionnelle.

SCEBAT L., GAY J. et GERBAUX A. (113), au cours de quarante traitements dont la durée moyenne fut de neuf mois, ont seulement noté une réduction de fréquence très modérée et transitoire dans 25 % des cas.

b) chez les malades en arythmie complète :

- cinq de nos malades étaient en tachy-arythmie complète par fibrillation auriculaire et un autre avec des alternances de flutter et de fibrillation auriculaire.

- pour ces six observations, on a noté un net effet bradycardisant mais l'association à une thérapeutique digitalique ne permet pas d'apprécier la part exacte des deux médications. Certes, ces malades bénéficiaient d'un traitement digitalique avant l'association au maléate de perhexiline, mais la thérapeutique digitalique a été renforcée dès le début de l'hospitalisation.
- a signaler que, dans l'observation où il était noté des alternances de flutter et de fibrillation auriculaire (observation n° 40), ainsi que dans une observation de fibrillation auriculaire (observation n° 57), le rythme sinusal a été restauré sous association digitaline et maléate de perhexiline.

2) Effet sur l'activité auriculaire

- Nous n'avons pas noté l'apparition de dysmorphie de l'onde P (celles observées existaient avant le traitement entrepris), ni de bloc sino-auriculaire.
- Dans la littérature, il n'est pas mentionné d'action sur l'activité auriculaire

3) Action sur la conduction auriculo-ventriculaire

- Cette action se traduit par un allongement de 19 % en moyenne de l'espace PR, dépourvu de toute traduction clinique, constaté dans 10 % des cas.
- Notons que dans deux observations préexistait un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré qui ne s'est pas modifié.
- Il n'a pas été observé de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré.

- G. FLEURY et R. MASSABIE (45) ont noté un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré transitoire, cédant à l'arrêt du traitement.

4) Action sur la conduction intra-ventriculaire

- Le maléate de perhexiline semble dépourvu d'action sur la conduction intra-ventriculaire. Aucun élargissement de l'onde rapide n'a été constaté dans nos observations, même en cas de bloc de branche droit ou gauche. Cette absence d'action sur la dépolarisation ventriculaire distingue le maléate de perhexiline de la Quinidine. Elle semble autoriser son emploi chez les sujets présentant un bloc de branche sans trouble associé de la conduction auriculo-ventriculaire.
- Nous n'avons pas non plus relevé d'exemples d'élargissement de QRS dans la littérature.

5) Action sur la phase de repolarisation ventriculaire

L'action du maléate de perhexiline porte en fait essentiellement sur la phase de repolarisation ventriculaire.

Les modifications obtenues n'ont pas été induites par l'utilisation d'autres drogues associées au maléate de perhexiline, ni par une hypokaliémie qui auraient pu entraîner de tels troubles électrocardiographiques. En effet, la kaliémie a été vérifiée à plusieurs reprises au cours du traitement, et celle-ci a toujours été dans les limites de la normale.

Les anomalies constatées portent à la fois sur la durée de QT ou QU, qui est augmentée dans 32 cas sur 56 et sur la morphologie du tracé, surtout en ce qui concerne l'onde T (modifications de la morphologie dans 12 % des cas) et l'onde U (apparition ou augmentation d'amplitude dans 52 % des cas).

Doit-on considérer qu'il s'agit d'un effet toxique devant entraîner une interruption de la médication ? Il ne semble pas. En effet, aucun accident imputable à ces troubles de la repolarisation (torsade de pointe en particulier) n'a été constaté dans notre travail, ni rapporté par d'autres auteurs.

Cependant, nous savons que l'allongement de l'intervalle QT, quelle qu'en soit la cause, peut théoriquement favoriser ou induire un tel trouble rythmique. On peut simplement dire qu'aucun n'a été rapporté sous maléate de perhexiline. En tout cas, cet allongement de QT et de QU incite à ne pas associer au maléate de perhexiline, des drogues ayant des actions du même type (Amiodarone, Prenylamine) et à éviter une hypokaliémie, en particulier thérapeutique.

Les anomalies observées sont à rapprocher de celles relatées dans d'autres travaux :

- RENNER Cl. (108) a retrouvé des modifications chez 15 des 40 malades traités :
 - . Inscription plus franche d'une onde U
 - . L'onde T diminue d'amplitude, son sommet est aplati tantôt arrondi, tantôt de type trapézoïdal.
 - . La séquence QT est un peu allongée.
- RAYNAUD Ph. (106) les a noté dans 16 cas sur 50 étudiés.
- FOUCAULT J.P. (46) n'a relevé que 2 cas de modifications sur 50 étudiés.
- SAINT-PIERRE A. et PERRIN A. (111) n'ont relevé que 3 exemples nets sur une trentaine de cas.

Ces auteurs soulignent tous la parenté de certaines des anomalies électrocardiographiques rencontrées avec celles déterminées par l'Amiodarone.

C O N C L U S I O N

Cette étude portant sur 57 malades traités par le maléate de perhexiline comme antiangoreux, a permis de montrer que les modifications électrocardiographiques provoquées par ce produit comportent principalement :

- 1) Un effet bradycardisant modéré retrouvé chez 26 % de nos malades. Toujours bien toléré, il ne semble pas aggraver dangereusement les bradycardies spontanées en l'absence de troubles de conduction associés.
- 2) Une action modérée aussi sur la conduction auriculo-ventriculaire qui se traduit par un allongement de l'espace PR, dépourvu de toute traduction clinique, constaté dans 10 % des cas.
- 3) Essentiellement des anomalies de la phase de repolarisation ventriculaire associant :
 - une onde T dont le sommet est parfois aplati, arrondi, parfois déformé prenant alors un aspect variant de la simple ombilication à la "double bosse", dans 12 % des cas.
 - l'augmentation d'amplitude ou l'apparition de l'onde U dans 52 % des cas.
 - un allongement de 20 % de l'espace QT (ou QU) dans 57 % des cas)

Ces différents aspects ont l'inconvénient de rendre quelquefois difficile la surveillance de l'évolution électrique de la maladie coronarienne.

En revanche, il n'existe pas d'anomalies de la conduction intra-ventriculaire.

La date d'apparition de ces incidents est imprévisible et leur éclosion ne paraît pas être fonction de la posologie utilisée.

Ces altérations électrocardiographiques ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement. Leur pathogénie n'est pas encore connue en détail, mais elles attestent l'influence directe du médicament sur le métabolisme myocardique.

Le maléate de perhexiline entrant indiscutablement dans le groupe des grandes médications antiangoreuses aux côtés des agents Bêta bloquants et de l'Amiodarone, il est indispensable d'en très bien connaître les effets divers, en particulier électrocardiographiques.

BIBLIOGRAPHIE

I - BIBLIOGRAPHIE GENERALE

- I - ABAZA A., CATTAN D., AZIZA Cl., PAPPO E.
Nouv. Presse Méd. 1973, 2 (12), 2820, Effets secondaires mais réversibles à la prise de perhexiline.
- 2 - ALCOCER L., ASPE J., ARCEGOMEZ E.
Cur. Ther. Res. 1973, 15 (7), 349-357, Effects of perhexiline maleate in patients with angina pectoris unrelieved by other antianginal agent.
- 3 - ALCOCER L., ASPE J., ARCEGOMEZ E.
Clin. Ther. Res., 1974, 16, 163-170. Treadmill exercise-tolerance test behavior in anginal patients treated with perhexiline maleate.
- 4 - ANONYME
Medicamentos de actualidad (Drugs of to-day), 1974, 10, (8), 297-303. Perhexilene maleate.
- 5 - ARMSTRONG M.L.
Postgrad. Med. 1973, 49 (Suppl. 3), 108-111. A comparative study of perhexiline, beta-adrenergic blocking agents and placebos in the management of angina pectoris.
- 6 - ARMSTRONG M.L.
The Medical Journal of Australia, 1974, 2, 389-393.
A multicentre trial of perhexiline maleate, beta-blocker and placebo in angina pectoris.
- 7 - AUDIER M., GAUDY M., GAUDY M.C.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1974, 50, (7-8), 477-483). Maléate de perhexiline et tolérance à l'effort chez les coronariens.
- 8 - BARRAINE R., DEMANGE J., MARIN J.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1974, 50, (1) 15-18. Etude du maléate de perhexiline dans le traitement de l'insuffisance coronarienne sévère.
- 9 - BATT B.
Thèse Méd. Paris, 1973, 56 p. Contribution à l'étude clinique d'un nouvel anti-angineux, maléate de 2 (2, 2-dicyclohexyléthyl) pipéridine (maléate de perhexiline).

- 10 - BELLOTTI G., PILLEGI F., DECOURT L.V.
29ème Congr. brés. cardiol. Fortaleza, 8-14 Juillet 1973.
Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (Suppl. 1), 113-116. Propriedades anti-arritmicas do maleato de perhexiline. Estudo com electrocardiografia dinamica.
- 11 - BERNASCONI P., DUBOISSET M., HAFIAN C.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973, 49, (5-6), 385-391. Etude clinique de l'activité et de la tolérance de la perhexiline (Pexid) chez 30 malades.
- 12 - BLEIFER, D.J., BLEIFER, S.B., OKUN R.
Geriatrics 1972, 27, 109-115. Perhexiline maleate in angina pectoris. A controlled, double-blind clinical trial.
- 13 - BOUNHOURE J.P.
Rev. Prat. 1970, 20, (31bis), 171-174. Le traitement de l'angine de poitrine. Acquisitions récentes.
- 14 - BOURDARIAS J.P.
Vie Médicale, Oct. 1974/3, 32, p. 3880. Traitement de l'angine de poitrine rebelle.
- 15 - BOUVIER J.B., PASSERON J.
Méd. Prat., 1973, (508), 67-70. Etude clinique de la perhexiline en médecine interne.
- 16 - BROWN M.J., SCROOP G.C.
Australian Pharmacol. Soc. Armidale, Australie, 1974 (21ème Congrès). Alteration of myocardial oxygen consumption and coronary haemodynamics by perhexiline.
- 17 - BUNDE C.A., GRUPP I.L., GRUPP G.
Fed. Proc. 1969, 28, 672. Effects of the antianginal agent perhexiline maleate on exercise induced tachycardia in human volunteers.
- 18 - BURNS-COX C.J., CHANDRASEKHAR K.P., IKRAM H. et coll.
Brit. Med. J., 1971, 4, (5787), 586-588. Clinical evaluation of perhexiline maleate in patients with angina pectoris.

19 - CAHN J.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique - PARIS, 21 Novembre 1973.
I vol. Merrell Toraude, Mai 1974, 6-12. Pharmacologie animale du maléate de perhexiline.

20 - CAUSA P., PERRI G.C.

Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 1971, 21, (1), 114-115. Comparative assay of diuretic activity of 2 - (2,2 - dicyclohexylethyl) - piperidine maleate and hydrochlorothiazide in rat by oral administration.

21 - CAWEIN M.J., HUDAK W.J., LEWIS R.E., HOEKENGA M.T.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 121-124. Clinical evaluation of perhexiline maleate in patients with angina pectoris associated with a positive coronary artery disease index.

22 - CHARLIER R.

La nouvelle Presse Médicale, Nov. 1974, 37, 2407-2410.
Physiopathologie de l'angor et médication antiangineuse à long terme.

23 - CHARLIER R.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New-York, 1971, 255-287.
Antianginal Drugs.

24 - CHERCHI A., BINA M., FONZO R., RAFFO M.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 67-74. Influence of perhexiline on the effort tolerance test in angina pectoris.

25 - CHO Y. W., MATSUO S., AVIADO D.M.

Fed. Proc., 1969, 28, 671. Cardiopulmonary effects of perhexiline.

26 - CHO Y.W., BELEJ M., AVIADO D.M.

Chest, 1970, 58, (6), 577-581. Pharmacology of a new antianginal drug : perhexiline. I. Coronary circulation and myocardial metabolism.

27 - COHN P.F., GORLIN R.

Circulation, 1972, 46, 1065-1078.

28 - CREVELIER A.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique - PARIS, 21 Novembre 1973. 1 vol. Merrell Toraude, Mai 1974, 50-67. Efficacité thérapeutique du maléate de perhexiline. Méthodologie de l'étude regroupée.

29 - CREVELIER A., DUPLAY H.

Nouv. Méd. 1974, 3, (34), 2182-2183. Maléate de perhexiline et troubles du métabolisme lipidique.

30 - CRISTOL R.

Ent. Bichat. Méd. 1972, 525-530. Intérêt des épreuves d'effort en pathologie cardio-vasculaire.

31 - CUNHA G.P., LOPES M., MARANHÃO M.F.C., ROJAS R.

29ème Congrès brés. cardiol. Fortaleza, 8-14 Juillet 1973. Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (Supplém. 1), 93-96. Maleato de perhexiline na angina de peito - Avaliação duplo-cega cruzada controlada com placebo.

32 - CZERWINSKI A.W., CZERWINSKI A.B., WHITSETT T.L., CLARK M.L.

Postgrad. Med. J. 1973, 49, (Suppl. 3), 26-31. A controlled study of the diuretic and natriuretic properties of perhexiline maleate in normal human volunteers.

33 - DATEX K.K., DALVI C.P., BHOOTRA R.K.

Angiology, 1974, 25, 406-412. Perhexiline maleate a new anti-anginal drug, evaluated by "modified double-blind double cross-over study".

34 - DATEY K.K., BAGRI A.K., KELKAR P.N., VARMA S.R., BHOOTRA R.K., AMIN B.M.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 75-78. Perhexiline maleate : a new antianginal drug.

35 - DEMANGE J.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique - Paris 21 Novembre 1973. 1 vol. Merrell Toraude, mai 1974, 103-108. Conduite du traitement, ajustement de la posologie du maléate de perhexiline.

36 - DETTORI A.G. et coll.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 113-114. Perhexiline versus prenylamine. A controlled clinical trial in coronary insufficiency.

- 37 - DEUIL R., DELFRAISSY J.F.

Gaz. Méd. Fr., 1974, 81, (22), 2979-2986. Maléate de perhexiline et métabolisme des hydrates de carbone du diabétique.

- 38 - DRAKE F.T., SINGER D.H., HARING O., DIRNBERGER G.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 52-63. Etude de l'activité anti-arythmique du maléate de perhexiline chez des malades ambulatoires suivis par monitoring Holter.

- 39 - DUCHENNE - MARULLAZ P.

La Vie Méd., Oct. 1974/3, 32, 3874. Médicaments de l'angor d'effort.

- 40 - DUCHENNE-MARULLAZ P.

Thérapie, 1970, 20, 863-891. Méthodes d'étude expérimentale des médications de l'angine de poitrine.

- 41 - DUCHENNE-MARULLAZ P. et LAVARENNE J.

Actualités pharmacologiques 21ème série, Masson édi. 1968. Données récentes sur les coronarodilatateurs.

- 42 - FAYARD J.M., GAY J., OURBAK P., QUESTE M., MAURICE P.

Nouv. Presse Méd., 1973, 2, (23), 1583-1584. Un nouveau traitement de l'insuffisance coronaire : le maléate de perhexiline.

- 43 - FEINSILVER O., AVIADO D.M., CHO Y.W.

Clin. Res., 1969, 17, 414. Bronchopulmonary effects of perhexiline.

- 44 - FEINSILVER O., CHO Y.W., AVIADO D.M.

Chest. 1970, 58, (6), 558-561. Pharmacology of a new antianginal drug : perhexiline. III. Bronchopulmonary system in the dog and humans.

- 45 - FLEURY G., MASSABIE R. (Pr Di Matteo)

Nouv. Presse Méd., 1974, 3, (37). Expérimentation clinique du maléate de perhexiline dans l'insuffisance coronarienne.

- 46 - FOUCAULT J.P.

Sem. Hôp. Paris (Thér.) 1974, 50 (5-6), 369-372. Etude d'une nouvelle médication anti-angineuse, le maléate de perhexiline. (A propos de 50 observations).

47 - FRANCHISET-GARNIER M.J.

Thèse Méd. Paris 1971; Modifications électrocardiographiques provoquées par l'Amiodarone.

48 - FRIART J. et RASSON G.

Arzneim Forsch Jahrgang 21, 1971, 10, Etude des modifications de l'électrocardiogramme provoquées par l'Amiodarone.

49 - GARSON W.P., GULIN R.C., PHEAR D.N.

Postgrad Méd. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 90-92. Clinical experience with perhexiline maleate in forty-six patients with angina.

50 - GAUDY M., HOURCADE H.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique. Paris, 21 Novembre 1973, I vol. Merrell Toraude, Mai 1974, 68-78. Maléate de perhexiline et tolérance à l'effort des malades coronariens.

51 - GAY J.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique. Paris, 21 Novembre 1973. I vol. Merrell Toraude, Mai 1974, 27-38. Analyse des études cliniques publiées en France.

52 - GITLIN N., NELLEN M.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 100-104. Perhexiline maleate in the treatment of angina pectoris : A double-blind trial.

53 - GITLIN N.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 119-120. A long term assessment of perhexiline maleate in the management of patients with angina pectoris.

54 - GITLIN N.

S. Afr. Med. J. 1974, 48, 904-906. Perhexiline maleate in the management of patients with angina pectoris. A long term assessment.

55 - GOUFFAULT J. et Coll.

Ouest Méd. Essai clinique du maléate de perhexiline ou Pexid dans le traitement de l'angine de poitrine.

- 56 - GRABER J.D., CONTI C.R., LAPPE D.L., ROSS R.S.
Circulation, 1972, 46, 74-83.
- 57 - GRAND A., SEPULCHRE Ph.
Nouv. Presse Méd. 1974, 3, (23), 1505. Amaigrissement et
maléate de perhexiline.
- 58 - GREZE M., GHANASSIA J.P.
Méd. Prat. 1974, (544), 103-104, Etude clinique d'un nouveau
traitement de l'angor : le maléate de perhexiline.
- 59 - GRYSON B.
Thèse Méd. Lille 1973, 177 p. Essai clinique d'un nouvel
anti-angoreux : le maléate de perhexiline.
- 60 - HEOKENGA M.T. et coll.
Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 95-99. Clinical
results with a new antianginal drug (perhexiline maleate).
- 61 - HERNANDEZ-PIERETTI O., SUKERMAN M., de HERNANDEZ M.I.
8ème Congr. Nat. Mex. Cardiol., Guadalajara, Mexico, 17-20
Octobre 1973. Use of dynamic electrocardiography in the
evaluation of antiarrhythmic drugs. Experience with perhe-
xiline maleate.
- 62 - HILTGEN M., STEFF P.H., GERBAUX A.
Nouv. Presse Méd., 19 Janvier 1974, 3, n° 3, p. 153. Anoma-
lies non spécifiques de la repolarisation ventriculaire
induites par la perhexiline.
- 63 - HOEKENGA M.T. et coll.
Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 95-99. Clinical
results with a new antianginal drug (perhexiline maleate).
- 64 - HUDACK W.J., KUHN W.C., LEWIS R.E.
Fed. Proc. 1969, 28, 671-672. Cardiovascular activity of
perhexiline.
- 65 - HUDAK W.J., LEWIS R.E., KUHN W.L.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1970, 137, (2), 371-382.
Cardiovascular pharmacology of perhexiline.

- 66 - HUDAK W.J., LUCAS R.W., LEWIS R.E., KUHN W.L.
Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 16-25. Review of
the cardiovascular pharmacology of perhexiline.
- 67 - INGRID L., GRUPP M.D., CARL A., BUNDE Ph. D. Md, GUNTER-GRUPP M.D.
J. Clin. Pharmac., 1970, 10, n° 5, 312-315. Effects of
perhexiline maleate on exercise induced tachycardia.
- 68 - JULLIEN J.L., BOUTET M.L., CORONE P.
Gaz. Méd. Fr., 1973, 80, (20), 3449-3463. Etude d'un nouvel
anti-angineux, le maléate de perhexiline.
- 69 - KARPMAN H.L., SHEPARD J.J., BLEIFER S.B., BLEIFER D.J.
Inter-Amér. Congr. Cardiol. San Francisco, 23-29 Avril
1972 (9ème Congrès). Applications of dynamic electrocar-
diography (Holter monitoring).
- 70 - KIRKENDALL W.M., RASTOGI S.P., KING P.L.
Clin. Res., 1971, 19, 535. Renal effects of perhexiline.
- 71 - KUCURUZA I.
29ème Congr. brés. cardiol. Fortaleza, 8-14 Juillet 1973.
Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (Suppl. 1), 104-107. Avaliação
clínica do maleato de perhexiline em pacientes agninosos.
- 72 - LAGUERENNE J. (de), GODIN J.F., HOREAU J.
Ouest Méd. - Etude clinique de 30 coronariens traités par
le maléate de perhexiline.
- 73 - LANNEZ de COURTEN J.E.
Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexi-
line en pratique cardiologique. Paris 21 Novembre 1973.
1 vol. Merrell Toraude, mai 1974, 13-20. Pharmacologie cli-
nique du maléate de perhexiline.
- 74 - LEESON G.A., LANG J.F., ZEIGER A.V. et coll.
Pharmacologist, 1969, 11, (2), 280. Excretion, blood levels
and tissue retention of perhexiline - 14 C maleate in dogs.
- 75 - LEESON G.A., ZEIGER A.V., LANG J.F., WRIGHT G.J.
Fed. Proc., 1969, 28, 798. Metabolic fate of perhexiline -
14 C maleate

- 76 - LEESON G.A., ZEIGER A.V., LANG J.F., WRIGHT G.J.
Int. Congr. Pharmacol. San Francisco, 23-28 Juillet 1972
(5ème Congrès), p. 137. Distribution of perhexiline and
métabolites in rat.
- 77 - LIBRETTI A. et Coll.
Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 105-107. Double
blind clinical trial with perhexiline in out-patients with
angina pectoris.
- 78 - LINQUETTE M., MESMACQUE R., BENOIT G.
Lille Méd. Actual. 1973, 18, (10, suppl. V), 1313-1315.
Etude clinique d'un nouvel anti-angineux le maléate de
perhexiline.
- 79 - LUCCIONI R., TRIGANO J.A., SCARBONCHI M.
Corse Médit. Med., 1973, (245), 153-160. Essai clinique de
la perhexiline dans le traitement de l'angine de poitrine
et des coronaropathies ischémiques chroniques. (Etude en
double-aveugle croisée, évaluation statistique des
résultats).
- 80 - LUCCIONI R.
Médit. Méd. 1973, 1, (2), 249-251. Etude à moyen et à long
terme de l'activité et de la tolérance du maléate de perhe-
xiline.
- 81 - LUCCIONI A.
Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline
en pratique cardiologique. Paris, 21 Novembre 1973, 1 vol.
Merrell Torquade, Mai 1974, 21-26. Analyse des études cliniques
publiées à l'étranger.
- 82 - LYON L.J., NEVINS M.A., FISCH S., HENRY S.
Lancet. 1971, 1, (7712), 1272-1274. Perhexiline maleate in
treatment of angina pectoris.
- 83 - MARCON J.L., GAYET Ch., LACHIEZE-REY E., BOZIO A., JANDOT V., PONT M.
Lyon Méd. 1973, 230, (16), 453-455. Essai clinique du
maléate de perhexiline.
- 84 - MARTINS DE OLIVEIRA J., AMADO J.A.
Hospital (Rio), 1970, 77, (5), 1511-1518.

85 - MARTINS DE OLIVEIRA J.

Rev. Bras. Clin. Therap., 1972, 1, (8), 529-532. Efeitos do maleato de perhexiline em pacientes com "angina pectoris" não aliviada com outros antianginosos.

86 - MARTINS DE OLIVEIRA J., LOYOLA S.F., DE CUNHA CHAVES J.L.

Postgrad Med. J., 1973, 49 (Suppl. 3), 78-86. Maleate de perhexiline : dezoito meses de uso contínuo em pacientes com angina pectoris.

87 - MATSUO S., CHO Y.W., AVIADO D.M.

Chest, 1970, 58 (6), 558-585. Pharmacology of a new antianginal drug : perhexiline. II. Heart rate and transmembrane potential of cardiac tissue.

88 - MEDVEDOWSKY J.L.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique. Paris, 21 Novembre 1973 - 1 vol. Merrell Torquade, Mai 1974; 86-93. Tolérance clinique du maléate de perhexiline.

89 - MEDVEDOWSKY J.L.

Médit. Méd. - Essai clinique du maléate de perhexiline dans le traitement de l'angine de poitrine.

90 - MESSER J.V., NEIL W.A.

Amer. J. Cardiol., 1962, 9, 384-394.

91 - MORGANS C.M., RUSSELL REES J.

Amer. Heart J., 1973, 86 (3), 329-333. The action of perhexiline maleate in patients with angina.

92 - MORLEDGE J.

Postgrad. Med. J., 1973, 49 (Suppl. 3), 64-67. Effects of perhexiline maleate in angina pectoris : a double-blind clinical evaluation with ECG - treadmill exercise testing.

93 - NARGEOLET H., SAUNIE R.

Monit. Pharm., 1972, (1051), 2905-2926. La prévention de l'infarctus du myocarde; Quelques aspects de la thérapeutique.

94 - NEWBERNE J.W.

Postgrad. Med. J., 1973, 49 (Suppl. 3), 125-129. Assessment of safety data from patients on short and long-term perhexiline therapy.

- 95 - OLIVEIRA J.M., AMADO J.A.Jr.

Hospital-Rio de Janeiro, 1970, 77, 55, 1511-1518. Maleato de perhexiline no tratamento da angina de peito.

- 96 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.

Circulation, 1972, 46 (suppl. 2), II-202. Influence of perhexiline on ischemic myocardial metabolic and hemodynamic responses.

- 97 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., WIENER L.

Clin. Res. 1972, 20, 390. Effect of perhexiline on hemodynamic and myocardial metabolic responses in angina pectoris.

- 98 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.

Postgrad. Med. J., 1973, 49, (Suppl. 3), 43-46. Alteration of left ventricular responses to ischemia with oral perhexiline.

- 99 - PEPINE C.J.

29ème Congr. brés. cardiol. Fortaleza, 8-14 Juillet 1973. Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (suppl. 1) 97-103. Effects of perhexiline on left ventricular responses to exercise and atrial pacing.

- 100 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.

Amer. J. Cardiol. 1974, 33, 806-812. Effects of perhexiline on symptomatic and hemodynamic responses to exercise in patients with angina pectoris.

- 101 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.

Circulation, 1974, 48, 887-893. Effects of perhexiline on coronary hemodynamic and myocardial metabolic responses to tachycardia.

- 102 - PERRIN A., SAINT-PIERRE A., DIDIER-LAURENT J.F.

Cah. Méd. Lyon, 1973, 49 (40), 4299-4305. Une acquisition importante dans le traitement de l'angine de poitrine: le maléate de perhexiline.

- 103 - PERRIN A.

Colloque : Insuffisance coronarienne et maléate de perhexiline en pratique cardiologique. Paris 21 Novembre 1973, 1 vol. Merrell Toraude, Mai 1974, 115-118. Conclusions du Colloque.

I04 - PILCHER J. et Coll.

Postgrad. Med. J., 1973, 49 (suppl. 3), 115-118. Longterm assessment of perhexiline maleate in angina pectoris.

I05 - PILCHER J.

29ème Congr. brés. cardiol., Fortaleza, 8-14 Juillet 1973. Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (Suppl. 1), 89-92. Assessment of perhexiline maleate in ischaemic heart disease.

I06 - RAYNAUD Ph., BINET P., HENIN J.M., RAYNAUD R.

Sem. Hôp. Paris (Thér.) 1973, 49 (10), 667-678. Un nouvel antiangineux : le maléate de perhexiline. A propos de 50 observations.

I07 - REES J.R.

29ème Congr. brés. Cardiol., Fortaleza, 8-14 Juillet 1973. Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (suppl. 1), 108-112. The action of perhexiline maleate in patients with angina and its effect on liver function.

I08 - RENNER Cl.

Mises à jour cardiologiques, 1974, (5), 242-247. Efficacité du maléate de perhexiline dans l'angine de poitrine.

I09 - ROBERTS L.N., MASON G.P.

J. Clin. Pharmacol., 1972, 12 (8-9), 342-348. Clinical trial of a new antianginal drug : perhexiline maleate.

II0 - ROWE G.G., SPRING D.A., AFONSO S.

Arch. int. Pharmacodyn., 1970, 187, (2), 377-393. Systemic and coronary hemodynamic effects of perhexiline.

III - SAINT-PIERRE A, PERRIN A.

Nouv. Presse méd., 26 Janvier 1974, 3, n° 4, p. 207. Altérations électrocardiographiques dues au maléate de perhexiline.

II2 - SCEBAT L., GAY J., GERBAUX A.

Ann. Cardiol. Angéiol., 1973, 22, (3), 247-250. Utilisation du maléate de perhexiline dans le traitement de l'angine de poitrine.

II3 - SCEBAT L.

Entretiens de Bichat, Thérapeutique, 1974, 71-74. Acquisitions récentes dans le traitement de l'angine de poitrine.

II4 - SEPULCHRE Ph.

Thèse Méd. Grenoble, 1974, 95 p. Etude comparative du maléate de perhexiline et du tétranitrate de pentaérythrityle. (Etude statistique multivariable).

II5 - SHEPPARD J.J., BLEIFER D.J., BLEIFER S.B., KARPMAN H.L.

Circulation, 1971, 44 (suppl. 2), II, 225. Histograms of ectopic activity as measures of drug efficacy.

II6 - SHNAPIER A.J.

Thèse méd. Clermont-Ferrand, 1972, 75 P. Contribution à l'étude clinique d'un nouveau médicament antiangineux : le maléate de 2 (2, 2-dicyclohexylethyl) pipéridine (la perhexiline), dans le traitement de l'angine de poitrine.

II7 - SOUZA A.D.

29ème Congr. brés. cardiol. Fortaleza, 8-14 Juillet 1973. Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (suppl. I), 83-88. O maleato de perhexiline na angina de peito. Estudo da tolerancia ao exercício na rampa ergometrica.

II8 - SUKERMAN M.W., HERNANDEZ O., de HERNANDEZ P. et M.

Latin Amér. Congr. Pharmacol. Ther. 1972 Juillet. Caracas (4ème congrès). Utilisation de l'électrocardiographie continue dans l'étude des médicaments anti-arythmiques. Essai avec le maléate de perhexiline.

II9 - TEN EICK R.E., SINGER D.H.

Postgrad. Med. J. 1973, 49 (suppl. 3), 32-42. Effects of perhexiline on the electrophysiologic activity of mammalian heart.

I20 - TSAI T.H.

Pharmacologist, 1969, 11, (2), 244. The effects of perhexiline HCl on the pacemaker of the isolated guinea pig atria.

I21 - WAREMBOURG H., CARRE A., KETELERS J.Y.

Lille Méd. 1973, 18, (4, suppl. II), 478-482. Essai clinique d'un nouvel antiangoreux : le maléate de perhexiline.

I22 - WINSOR T.

Clin. Pharmacol. Therap. 1970, 11, (1), 85-89. Clinical evaluation of perhexiline maleate.

I23 - WRIGHT G.J., LEESON G.A., ZEIGER A.V., LANG J.F.

Postgrad Med. J. 1973, 49 (suppl. 3), 8-15. The absorption, excretion and metabolism of perhexiline maleate by the human.

II - BIBLIOGRAPHIE CITEE DANS NOTRE TRAVAIL

- 11 - BERNASCONI P., DUBOISSET M., HAFIAN C.
Sem. Hôp. Paris (Thér.), 1973, 49, (5-6), 385-391. Etude clinique de l'activité et de la tolérance de la perhexiline (Pexid) chez 30 malades.
- 14 - BOURDARIAS J.P.
Vie Médicale, Oct. 1974/3, 32, p. 3880. Traitement de l'angine de poitrine rebelle.
- 22 - CHARLIER R.
La nouvelle Presse Médicale, Nov. 1974, 37, 2407-2410. Physiopathologie de l'angor et médication antiangineuse à long terme.
- 26 - CHO Y.W., BELEJ M., AVIADO D.M.
Chest, 1970, 58, (6), 577-581. Pharmacology of a new antian-ginal drug : perhexiline. I. Coronary circulation and myocardial metabolism.
- 27 - COHN P.F., GORLIN R.
Circulation, 1972, 46, 1065-1078.
- 38 - DRAKE F.T., SINGER D.H., HARING O., DIRNBERGER G.
Postgrad. Med. J., 1973, 49 (suppl. 3), 52-63. Etude de l'activité anti-arythmique du maléate de perhexiline chez des malades ambulatoires suivis par monitoring Holter.
- 45 - FLEURY G., MASSABIE R. (Pr Di Matteo)
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, (37), Expérimentation clinique du maléate de perhexiline dans l'insuffisance coronarienne.
- 46 - FOUCAULT J.P.
Sem. Hôp. Paris (Thér.) 1974, 50 (5-6), 369-372. Etude d'une nouvelle médication antiangineuse, le maléate de perhexiline. (A propos de 50 observations).
- 48 - FRIART J. et RASSON G.
Arzneim Forsch Jahrgang 21, 1971, 10, Etude des modifications de l'électrocardiogramme provoquées par l'Amiodarone.

- 56 - GRABER J.D., CONTI C.R., LAPPE D.L., ROSS R.S.
Circulation, 1972, 46, 74-83.
- 69 - KARPMAN H.L., SHEPARD J.J., BLEIFER S.B., BLEIFER D.J.
Inter-Amer. Congr. Cardiol, San Francisco, 23-29 Avril 1972,
(9ème Congrès). Applications of dynamic electrocardiography
(Holter monitoring).
- 87 - MATSUO S., CHO Y.W., AVIADO D.M.
Chest. 1970, 58 (6), 558-585. Pharmacology of a new antian-
ginal drug : perhexiline. II. Heart rate and transmembrane
potential of cardiac tissue.
- 90 - MESSER J.V., NEIL W.A.
Amér. J. Cardiol., 1962, 9, 384-394.
- 96 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.
Circulation, 1972, 46 (suppl. 2), II-202. Influence of per-
hexiline on ischemic myocardial metabolic and hemodynamic
responses.
- 97 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., WIENER L.
Clin. Res. 1972, 20, 390. Effect of perhexiline on hemodyna-
mic and myocardial metabolic responses in angina pectoris.
- 98 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.
Postgrad. Med. J., 1973, 49 (suppl. 3), 43-46. Alteration of
left ventricular responses to ischemia with oral perhexiline.
- 99 - PEPINE C.J.
29ème Congr. brés. cardiol. Fortaleza, 8-14 Juillet 1973.
Arq. bras. cardiol. 1973, 26 (suppl. I) 97-103. Effects of
perhexiline on left ventricular responses to exercise and
atrial pacing.
- 100 - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.
Amer. J. Cardiol. 1974, 33, 806-812. Effects of perhexiline
on symptomatic and hemodynamic responses to exercise in
patients with angina pectoris.

IOI - PEPINE C.J., SCHANG S.J., BEMILLER C.R.

Circulation, 1974, 48, 887-893. Effects of perhexiline on coronary hemodynamic and myocardial metabolic responses to tachycardia.

IO6 - RAYNAUD Ph., BINET P., HENIN J.M., RAYNAUD R.

Sem. Hôp. Paris (Thér.) 1973, 49 (10), 667-678. Un nouvel antian-gineux: le maléate de perhexiline. A propos de 50 observations.

IO8 - RENNER Cl.

Mises à jour cardiologiques, 1974 (5), 242-247. Efficacité du maléate de perhexiline dans l'angine de poitrine.

III - SAINT-PIERRE A., PERRIN A.

Nouv. Presse méd., 26 Janvier 1974, 3, n° 4, p. 207. Altérations électrocardiographiques dues au maléate de perhexiline.

II3 - SCEBAT L.

Entretiens de Bichat, Thérapeutique, 1974, 71-74. Acquisitions récentes dans le traitement de l'angine de poitrine.

II8 - SUKERMAN M.W., HERNANDEZ O., de HERNANDEZ P. et M.

Latin Amér. Congr. Pharmacol. Ther. 1972 Juillet. Caracas (4ème Congrès). Utilisation de l'électrocardiographie continue dans l'étude des médicaments anti-arythmiques. Essai avec le maléate de perhexiline.

II9 - TEN EICK R.E., SINGER D.H.

Postgrad. Med. J., 1973, 49 (suppl. 3), 32-42. Effects of perhexiline on the electrophysiologic activity of mammalian heart.

I23 - WRIGHT G.J., LEESON G.A., ZEIGER A.V., LANG J.F.

Postgrad. Med. J. 1973, 49 (suppl. 3), 8-15. The absorption, excretion and metabolism of perhexiline maleate by the human.





